

AD

[Japanese Kokai Patent Application No. Hei 9[1997]-43251]

BEST AVAILABLE COPY

Job No.: 2098-102385

Ref.: 20174C-001120US

Translated from Japanese by the Ralph McElroy Translation Company  
910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

JAPANESE PATENT OFFICE  
PATENT JOURNAL (A)  
KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 9[1997]-43251

Int. Cl. <sup>6</sup> :	G 01 N 35/10
Filing No.:	Hei 7[1995]-198750
Filing Date:	August 3, 1995
Publication Date:	February 14, 1997
No. of Claims:	3 (Total of 12 pages; OL)
Examination Request:	Not filed

DISPENSING APPARATUS

Inventor:	Etsuo Shinohara Olympus Optical Co. Ltd. 2-43-2 Hatagaya, Shibuya-ku, Tokyo
Applicant:	000000376 Olympus Optical Co. Ltd. 2-43-2 Hatagaya, Shibuya-ku, Tokyo
Agent:	Takehiko Suzue, patent attorney

[There are no amendments to this patent.]

Abstract

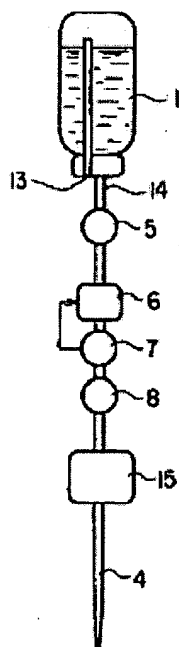
Problem

To provide a dispensing apparatus which is capable of accurately dispensing a fluid and which can be reduced in size.

Solution

The dispensing apparatus comprises pipe 14 with nozzle 4 on its lower end side and reagent bottle 1, which contains a liquid, such as a reagent or specimen to be dispensed, mounted on the upper end side. First microvalve 5, micro-regulator 6, micro-pressure sensor 7, second microvalve 8, and micro-pump 15 are connected to said pipe 14 in that order from the top down.

The pressure of the reagent which flows in the pipe is measured by aforementioned pressure sensor 7, and regulator 6 holds the flow rate of the reagent flowing in the pipe constant based on the measured pressure. The amount of reagent dispensed via the nozzle is controlled by controlling the amount of time the second microvalve is opened and closed.



### Claims

1. Dispensing apparatus comprising a delivery opening which is provided at one end, a pipe through which the fluid to be dispensed flows, a pressure sensor that detects the pressure of the fluid flowing through said pipe and compares it with a reference pressure, a regulator that executes feedback control based on said comparison so as to keep the flow rate of the fluid constant, and a valve that can be opened and closed so that the fluid flowing at the constant flow rate can flow for a prescribed amount of time.

2. Dispensing apparatus comprising a delivery opening which is provided at one end, a pipe through which the fluid to be dispensed flows, a pressure sensor that detects the pressure of the fluid flowing through said pipe and compares it with a reference pressure, a regulator that executes feedback control based on said comparison so as to keep the flow rate of the fluid constant, a gas introduction means that introduces a gas into the fluid flowing at the constant flow rate so as to produce a series of fluid parts separated by the gas at fixed intervals, a valve that can be opened and closed so as to allow said series of fluid parts to flow to the delivery opening, and a control means upstream to said valve capable of counting the passing of the

separated fluid parts so as to open and close the aforementioned valve to allow the passage of a prescribed number of gas parts.

3. Dispensing apparatus comprising a container into which a fluid is supplied in an amount greater than the amount to be dispensed at the upper end; a pipe having a horizontal section located below the level of the aforementioned upper end; a fluid confinement part located between the aforementioned upper end and the horizontal section and that forms a bend therebetween; and a branched, vertical part that branches down at a point on the aforementioned horizontal section and that is provided with a delivery opening at its lower end; a first valve located in a horizontal section formed between the other end of the aforementioned horizontal section and the branched vertical part and that can be opened and closed; a second valve that can be opened and closed located in the branched vertical part of the aforementioned pipe; and a pump which allows a prescribed amount of fluid supplied through the aforementioned container and the fluid confinement part and that has accumulated in part of the horizontal section while the first valve is open and the second valve is closed to flow to the delivery opening by closing the first valve and opening the second valve.

#### Detailed explanation of the invention

[0001]

##### Industrial application field

The present invention pertains to a dispensing apparatus used for dispensing a prescribed amount of reagent or specimen.

[0002]

##### Prior art

In recent years, the development of clinical testing equipment has been remarkable in terms of automation and multitasking capability. A reagent or a specimen corresponding to the item to be measured is dispensed accurately into a measuring cell using a dispensing apparatus, and colorimetric analysis is conducted after a prescribed reaction period. In addition, application-specific sensors for detecting sample characteristics can also be installed. Although auto-analyzers of this type contain many dispensing apparatus and photometers and are large in size, they serve many functions, such as mass-processing, multi-type processing, emergency-care processing, etc.

[0003]

On the other hand, micromachining technologies are being developed as basic technologies, by which means micromachining of silicon utilizing semiconductor lithographic techniques and micromachining of other materials besides silicon are now being realized.

[0004]

The present inventor proposed "Sensor Structure and its Manufacturing Method," in which a sensor is built into a fluid flow path formed using silicon, in Japanese Kokai Patent Application No. Hei 3[1991]-122558 as an embodiment of this type of technology. Mr. Esashi of Tohoku University discloses microvalves in Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-213523 and Japanese Kokai Patent Application No. Hei 6[1994]-95745, and a micro-pump in Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-266376, as devices which involve more complex machining. In addition, a valve for gases is already available commercially: it is sold under the product name Fluistor by US Redwood Microsystems, Inc. Said valve is 5.5 x 6.5 x 2 mm in size, and flow rates of 30 mL/min can be achieved.

[0005]

Furthermore, attempts have also been made to design analyzers by combining micro-pumps and microvalves (Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-178641, Japanese Kokai Patent Application No. Hei 4[1992]-151534, and Japanese Kokai Patent Application No. Hei 5[1993]-240872) wherein a micro-pump, microvalves, and a sensor or photometer are combined. The micro-pump and the microvalves are used to send a fluid to the photometer for measuring. As a result, a very small analyzer can be configured.

[0006]

In addition, as a dispensing apparatus to which micromachining technology is applied, a configuration in which microvalve 3 and micro-pump 2 are provided at points on a pipe, and a fluid dispensed through nozzle 4 provided at the front end is delivered as shown in Figure 8 is also devised. The required amount of fluid is dispensed through nozzle 4 by driving pump 2 for a fixed amount of time using this kind of configuration. Furthermore, said valve 3 is used to assure clean separation of the fluids.

[0007]

Problems to be solved by the invention

Because conventional popular dispensing apparatus are configured with syringes, solenoids, and motors, for example, there is the problem that even when a small amount of fluid,

for example, several tens to several hundreds of  $\mu\text{L}$  (microliters), is to be processed, the device is several 1000 to 10,000 times larger than the amount of fluid processed. In addition, as mentioned above, although attempts have been made to design analyzers by combining microvalves with micro-pumps, the fluid can only be moved to the test section at the present time, and no dispensing mechanism for diluting and mixing fluids accurately for achieving precise measurement results has yet been devised. In addition, in the case of the aforementioned Fluistor dispensing apparatus, the dispensing accuracy primarily relies on the performance of the pump. However, in practice, said pump and valves which are formed by micromachining, often have simple structures, and they cannot be expected to produce a significant driving force. Thus, the dispensing precision tends to be affected by the properties of the given fluid (pressure, viscosity, temperature, etc.). Thus, the purpose of the present invention is to present a dispensing apparatus that can be reduced in size but is capable of accurately dispensing fluids while addressing the aforementioned problems.

[0008]

Means to solve the problems

The dispensing apparatus pertaining to the first embodiment of the present invention is characterized in that it comprises a delivery opening provided at one end, a pipe through which the fluid to be dispensed flows, a pressure sensor that detects the pressure of the fluid flowing in said pipe and compares it with a reference pressure, a regulator that executes feedback control based on said comparison so as to keep the flow rate of the fluid constant, and a valve that can be opened and closed so that the fluid flowing at the constant flow rate flows for a prescribed amount of time.

[0009]

The present embodiment is further characterized in that the fluid pressure control mechanism is incorporated into the dispensing mechanism so as to keep the flow rate of the fluid which flows in the dispensing apparatus constant, and accurate dispensing is achieved by controlling the valve opening/closing time.

[0010]

That is, when the flow rate of the fluid which flows in the dispensing apparatus changes, the pressure of the fluid changes at the same time. Said change is detected by the pressure sensor, and the detection result is fed back to the regulator in order to control the flow rate of the fluid which passes through the regulator. When said two elements (pressure sensor and regulator) are used in the feedback circuit, the flow rate of the fluid which flows in the pipe can be kept

constant even when the flow rate of the incoming fluid changes. The valve has the function of allowing and cutting off the flow of the fluid. Said feedback circuit and the valve are combined in order to keep the flow rate of the fluid which passes through the dispensing apparatus constant, and the opening/closing time of the valve provided downstream is controlled precisely in order to effect accurate dispensation.

[0011]

Furthermore, the pressure sensor may have any of various, structures, for example, it may use a thin-film with a structure that is easily deformed by pressure but exhibits a piezoelectric effect. For example, a sensor in which changes in the resistance of silicon is detected using a cantilever structure formed by means of micromachining of silicon may be used for this purpose. In addition, the one sold under the aforementioned name Fluistor is one such example. Although its basic structure is the same as that of a valve, the pressure is controlled by changing the flow rate of the fluid by appropriately controlling the spacing between the fluid outlet and the valve. When used in combination with a pressure sensor, said regulator can be set to a prescribed pressure. Then, as a valve, the flow of the fluid is shut off or released by closing or opening the valve. Those valves described in aforementioned Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-213523 and Japanese Kokai Patent Application No. Hei 6[1994]-95745 and Fluistor may be used for this purpose. In addition, said valve may be of the normally-open or normally-closed type.

[0012]

The dispensing apparatus pertaining to the second embodiment of the present invention is characterized in that it comprises a delivery opening provided at one end, a pipe through which the fluid to be dispensed flows, a pressure sensor that detects the pressure of the fluid flowing through said pipe and compares it with a reference pressure, a regulator that executes feedback control based on said comparison so as to keep the flow rate of the fluid constant, a gas introduction means that introduces a gas into the fluid flowing at the constant flow rate so as to produce a series of fluid parts separated by the gas at fixed intervals, a valve that can be opened and closed so as to allow said series of fluid parts to flow to the delivery opening, and a control means upstream to said valve capable of counting the passing of the separate fluid parts so as to open and close the aforementioned valve to allow the passage of a prescribed number of gas parts.

[0013]

Although the valve opening/closing time is precisely controlled in order to realize accurate dispensation in the first embodiment, the accuracy of said valve opening/closing time relies on the response speed of the opening/closing of the valve. In general, the response time decreases with the size of the valve. In order to further assure said precision, in the second embodiment, a gas is introduced into a fluid which flows at a constant flow rate so as to produce a series of fluid parts each separated by a gas, where the number of passing fluid parts is counted to measure the amount dispensed, and the valve is opened and closed accordingly in order to realize precise dispensation without relying on the opening/closing response speed.

[0014]

In the aforementioned first and the second embodiments, it is preferable that a container which holds the fluid to be supplied to the pipe and connected to one end of the aforementioned pipe is provided, and the pressure of the fluid in said container is used to allow the fluid to flow through the aforementioned pipe.

[0015]

Because pumps and valves formed by micromachining are very small, they cannot be expected to produce a significant driving force. Therefore, in order to extract the fluid, such as a reagent, from the fluid container, a supplementary transport means is needed. Here, the pressure created by the fluid in the container is used as the driving force in order to enable the driving of the dispensing apparatus without requiring a supplementary transport means.

[0016]

The dispensing apparatus pertaining to the third embodiment of the present invention is characterized in that it is equipped with a container into which a fluid is supplied in an amount greater than the amount to be dispensed at the upper end; a pipe having a horizontal section located below the level of the aforementioned upper end; a fluid confinement part located between the aforementioned upper end and the horizontal section and that forms a bend therebetween; and a branched part that branches down vertically at a point on the aforementioned horizontal section and that is provided with a delivery opening at its lower end; a first valve located in a horizontal section formed between the other end of the aforementioned horizontal section and the branched part and that can be opened and closed; a second valve that can be opened and close located in the branched part of the aforementioned pipe; and a pump which allows a prescribed amount of fluid supplied through the aforementioned container and the fluid confinement part and that has accumulated in part of the horizontal section while the first valve is



open and the second valve is closed to flow to the delivery opening by closing the first valve and opening the second valve.

[0017]

The first and the second valves and the pump used in the third embodiment may be the same as those explained in the first embodiment. A conical or quadrilateral cup which tapers toward the bottom is sufficient as the container which supplies the fluid, and it can be formed relatively easily by anisotropic etching of silicon or by etching or micromachining a glass plate. The fluid confinement part of the aforementioned pipe and part of the horizontal section constitute a volume meter, and a prescribed amount of fluid is delivered by said volume meter. A pump of the type disclosed in Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-266376 or a pump formed by arranging multiple valves and operating them sequentially can be used as the aforementioned pump.

[0018]

At said volume meter, the end of the fluid confinement part on the container side and the end of the horizontal part on the first valve side are open to free passage to the outside; when fluid is applied dropwise from the end on the container side, the fluid level on the side of said end is maintained at the same level as that of the horizontal part. As a result, a fixed amount of fluid is confined in said volume meter at all times. Furthermore, because said volume meter is formed by bending a pipe into a prescribed shape, for example, into a U-shape, as is the case in the application example, a precision volume meter can be easily formed. A precise dispensing apparatus can thereby be configured with appropriate design of the valves and pump to extract the fluid confined in said volume meter. If a plurality of dispensing apparatus as described in the aforementioned first through third embodiments are used, one dispensing apparatus being connected to the delivery opening of another using a common pipe with a common delivery opening and a gas supply means which is provided on the common pipe placed between the junctions of said common delivery opening and the aforementioned delivery openings so as to supply a gas between the fluids which flow into the common pipe from the different dispensing apparatus in order to separate said different fluids in the common pipe using the gas, a dispensing apparatus array can be configured.

[0019]

During general analysis, often either various types of reagents are used one at a time, or two or more types of reagents are used as mixtures. If the dispensing apparatus array formed by combining dispensing apparatus is used in such cases, the size of the analyzer can be reduced. If

many types of reagents are used and become unintentionally mixed, accurate analysis cannot be effected. Thus, in the case of said dispensing apparatus array, a gas is supplied between the different fluids which flow into the common pipe from the different dispensing apparatus in order to separate said different fluids inside the common pipe. As a result, the reagents never become unintentionally mixed, so that accurate analysis can be effected.

[0020]

By combining dispensing apparatus array configured using the dispensing apparatus of the present invention with a main pipe with a delivery opening at one end in which the fluid to be dispensed flows, first and second valves that can be opened and closed provided in sequence toward the delivery opening at points on said main pipe, a bypass pipe with an inlet opening and an outlet opening connected between said valves so as to form a bypass in order to shunt the fluid from the main pipe when the second valve is closed, a third valve that can be opened and closed provided on said bypass pipe, a pump that allows the fluid from the bypass pipe to flow to the delivery opening when the second and the third valves are open, and a photometer which is provided on the main pipe between the second valve and the delivery opening so as to carry out photometric analysis of the fluid which has passed through the second valve, a measuring unit can be configured.

[0021]

Said measuring unit can be used for optical measurement after two or more types of reagents and samples are mixed. In said measuring unit, the second valve is closed, and the first valve is opened so as to introduce different types of fluids from the dispensing apparatus array into the bypass pipe in sequence via the first valve; then said first valve is closed, the third valve is opened, and the pump is actuated in order to allow the fluids to circulate in the bypass passage. The different types of fluids independently introduced are gradually mixed as they circulate. After mixing is completed, and a prescribed reaction period has passed, colorimetric and fluorometric measurements of the fluid are carried out. Once the measurements have been completed, the second valve is opened while the first valve is kept closed in order to drain the test fluid to the outside. Such a feature allows the separate fluids to be mixed as needed and optical measurements to be efficiently conducted. In addition, since such a feature comprises a mechanism for draining of the analyte fluid after measurement, the next measuring can be carried out without interruption.

[0022]

A temperature regulator is provided in said measuring unit below the overall bypass to apply heat during the reaction time after the fluids are mixed so as to keep the temperature constant in order to reduce the reaction time and to effect good reaction reproducibility.

[0023]

Because the aforementioned measuring unit is basically fabricated using semiconductor lithographic techniques and micromachining technology, the same integration levels as those of semiconductor IC technology can be achieved. For example, as described in the aforementioned discussion of the prior art, when each valve is made 5.5 x 6.5 x 2 mm in size and formed on a 4-inch silicon wafer or a 100 mm<sup>2</sup> glass plate, approximately 200 valves can be mounted there. Even if three valves are used to constitute one pump, approximately 60 units can be mounted in terms of the dispensing apparatus of the first embodiment, approximately 30 units or so in terms of the dispensing apparatus of the second embodiment, approximately 20 units in terms of the dispensing apparatus of the third embodiment, and approximately 40 units in terms of the measuring unit. Furthermore, if large-scale microtechnology, such as that used in fabricating liquid-crystal displays, is adopted, the units can be formed on an even larger plate.

[0024]

Therefore, a large number of measurements can be carried out efficiently by constituting an analyzer unit made up of a plurality of analyzer units, each comprised of a dispensing apparatus unit and a measuring unit.

[0025]

In the case of the dispensing apparatus of the present invention, a microsensor array and an optical measuring unit are combined to form each analyzer unit, and said analyzer units are arranged into a matrix, so that an analyzer capable of measuring several parameters of a plurality of samples can be configured.

[0026]

If 4 analyzer units are to be used, analyzer units with the same function can be arranged vertically, and analyzer units with different functions can be arranged horizontally; the first and the second pipelines are connected to the multiple analyzer units for which different reagents are combined for one measuring parameter in the vertical direction, and the third and the fourth pipelines are connected to the neighboring analyzer units similarly arranged in the vertical direction. In addition, the pipe from the first sample inlet is connected to the two upper-stage

dispensing apparatus units arranged in the horizontal direction, and the second sample inlet is similarly connected to the two lower-stage dispensing apparatus units. Then, the common pipeline for draining the waste fluids is connected to the respective dispensing apparatus units arranged in the horizontal direction. When this configuration is used, two parameters for each sample can be measured simultaneously by the two analyzer units arranged in the horizontal direction. Furthermore, if the series of dispensing apparatus units arranged side by side are arranged in the vertical direction, multiple parameters for multiple samples can be measured simultaneously.

[0027]

The aforementioned analyzer can be configured by further combining multiple units of multiple analyzer unit arrays which are provided on one substrate. In this case, 4 card-shaped analyzer unit arrays are housed in the form of files; and each analyzer unit array is provided with a reagent pipeline, a sample inlet, and a waste fluid drain line. Since multiple analyzer unit arrays can be combined in this way since a throughput equivalent to that of an auto-analyzer can be achieved, and since the number of analyzer unit arrays to be combined can be easily modified, a design in accordance with any given device specifications can be easily realized.

[0028]

Application examples

#### Application Example 1

The first application example of the micro-dispensing apparatus of the present invention is shown in Figure 1. Said dispensing apparatus is equipped with thin pipe 14 which extends downwardly and is provided with fluid delivery nozzle 4 at its lower end. A container made up of reagent bottle 1 containing a reagent or sample fluid to be dispensed is attached to the upper end of said pipe 14 in a detachable manner. Said reagent bottle 1 is connected to pipe 14 in such a way that the fluid it contains can gradually flow into pipe 14 due to gravity since it is connected to pipe 14 with its opening facing down. Then, said pipe 14 is provided with first microvalve 5, micro-regulator 6, micro-pressure sensor 7, second microvalve 8, and micro-pump 15 in that order from the top down. Said micro-pressure sensor 7 is formed from a thin film with a structure which is easily deformed by pressure but exhibits a piezoelectric effect, so that various structures can be realized. For example, a known micro-pressure sensor with a cantilevered structure formed by micromachining silicon can be used. In addition, the micro-regulator sold under the name Fluistor, described in aforementioned prior art, for example, can be used as the aforementioned micro-regulator 6; here, although the basic structure is the same, the pressure is regulated by changing the flow rate of the fluid by controlling the spacing between the fluid

outlet opening and the valve appropriately. Therefore, the fluid can be set at a prescribed pressure when the aforementioned micro-pressure sensor 7 is combined, and the fluid which flows in pipe 14 can be maintained at a prescribed flow rate. The valve described in Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-266376, in which a fluid flow path and a valve made from a silicone rubber sheet are formed on a glass plate or a silicon substrate, and an actuator for opening and closing said valve is provided, for example, can be used as the aforementioned microvalves 5 and 8. Said microvalve may be a normally-open or normally-closed type. A pump of the type described in Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-266376 or a pump in which three or more valves are arranged and driven in sequence can be used as aforementioned micro-pump 15.

[0029]

Next, the operations of the dispensing apparatus with the aforementioned configuration will be explained. Reagent bottle 1 is attached to the upper end of pipe 14 in the manner illustrated, and first microvalve 5 is opened. As a result, the reagent in reagent bottle 1 drips little by little into pipe 14 by its own weight and flows down through said pipe 14. Said reagent flows through micro-regulator 6 and reaches micro-pressure sensor 7. At this time, the pressure of the flowing reagent is measured by micro-pressure sensor 7, and the measured pressure is compared with a preset reference pressure. Then, a signal is sent to micro-regulator 6 so that micro-regulator 6 can increase the flow rate when the measured pressure is higher than the reference pressure or decrease the flow rate when it is lower, and micro-regulator 6 regulates the flow rate of the reagent based on said signal. That is, micro-regulator 6 is controlled by means of feedback control according to the signal from micro-pressure sensor 7 so as to keep the flow rate of the fluid constant. Since said flow rate is constant, the flow rate of the fluid which passes micro-regulator 6 is also constant. The reagent whose flow rate is kept constant then reaches second microvalve 8. At this time, a prescribed amount of reagent is dispensed through nozzle 4 by controlling the opening/closing time of microvalve 8. As a result, the prescribed amount of reagent can be dispensed through nozzle 4. Said dispensation of the reagent through nozzle 4 may be realized by driving micro-pump 15 as required.

[0030]

Here, in Figure 1, reference number 13 indicates a pipe which connects the interior of bottle 1 to the outside in order to prevent the generation of negative pressure in reagent bottle 1 as the reagent drips into pipe 14.

[0031]

In the case of the dispensing apparatus with the aforementioned configuration, because the relationship between pressure and flow rate is fixed according to Bernoulli's theorem, the flow rate of the fluid can be monitored by monitoring the pressure.

[0032]

In the case of the dispensing apparatus of the present application example, because the reagent is led out from the bottom of reagent bottle 1, and the pressure of the fluid in the bottle is used as a fluid transport force, the transport pump can be eliminated, so that the structure can be simplified, and the size of the device can be further reduced. In addition, because the feedback circuit for keeping the flow rate constant is formed using micro-regulator 6 and micro-pressure sensor 7, the amount dispensed can be maintained highly accurately even if the amount of reagent that flows into the micro-dispensing apparatus varies.

[0033]

Furthermore, because the micro-regulator has a structure which bears a close resemblance to that of a valve, it can be made to serve the function of a valve, so that the dispensing apparatus with the exclusion of the microvalve can be configured using only a micro-pressure sensor 7 and micro-regulator 6. In addition, because said micro-dispensing apparatus does not have the function of transporting the reagent, micro-pump 15 may be provided at the inlet or outlet opening of the dispensing apparatus in order to add the reagent transport function.

[0034]

In addition, the position of micro-pressure sensor 7 does not matter as long as it is provided near micro-regulator 6, and good feedback can be realized when it is provided not only downstream but also upstream of the micro-regulator.

[0035]

#### Application Example 2

A second application example of the dispensing apparatus of the present invention is shown in Figure 2. Said dispensing apparatus is equipped with thin pipe 14a which extends down and is provided with fluid delivery nozzle 4a at its lower end. A container made up of reagent bottle 1a containing a reagent or sample fluid to be dispensed is attached to the upper end of said pipe 14a in a detachable manner. Said reagent bottle 1a is connected to pipe 14a in such a way that the fluid it contains gradually flows into pipe 14a from its own weight since it is connected to pipe 14a with open end down. Said pipe 14a is provided with first microvalve 5a, micro-

regulator 6a, micro-pressure sensor 7a, microvalve sensor 10a, and second microvalve 11a in that order from the top down. In addition, one end of branch pipe 14b is connected between micro-pressure sensor 7a and microvalve sensor 10a of said pipe 14a. Third microvalve 8a and micro-pump 9a are provided in that order on branch pipe 14b. In addition, a means (not illustrated) which sends a gas, such as air, into pipe 14a via branch pipe 14b so as to turn the reagent which flows in pipe 14a into a series of fluid parts which are separated at fixed intervals by the gas is connected to the other end of said branch pipe 14b. A blower mechanism which blows air continuously at a constant flow rate or a pressure-holding mechanism which keeps branch pipe 14b at a fixed gas pressure is used for said gas introduction means. Microvalves 5a, 8a, and 11a, micro-regulator 6a, micro-pressure sensor 7a, and micro-pump 9a utilized in the present application example may be similar to those described in the first application example. In addition, microvalve sensor 10a can be a means that uses a photo-coupler to count the number of fluid parts separated at fixed intervals by the gas by exploiting the difference in light transmissivity between the reagent and the air in pipe 14a or a means in which a pair of electrodes are formed at either end of the flow path, where the number of the fluid parts is counted based on differences in conductivity.

[0036]

Operations of the dispensing apparatus of the second application example will be explained below. As first microvalve 5a is opened, the reagent goes through pipe 14a from the bottom of reagent bottle 1a and reaches micro-pressure sensor 7a via microvalve 5a and micro-regulator 6a. The pressure of the flowing reagent is measured by micro-pressure sensor 7a; feedback is applied to micro-regulator 6a to increase the flow rate if the pressure is higher than setpoint pressure or to reduce the flow rate if it is below said setpoint pressure. Therefore, the flow rate of the reagent which has passed micro-regulator 6a is held at the same level. Air introduction branch pipe 14b is connected at a point on the pipe in which the flow is maintained at the same level. Said air introduction branch pipe 14b is provided with third microvalve 8a and micro-pump 9a, whereby air is sent forcibly at a constant rate into the reagent which flows in pipe 14a at a constant flow rate in order to produce a flow in which the air and the reagent are divided into sections at fixed intervals. That is, the reagent flowing in pipe 14a is turned into a series of reagent parts 2b separated at fixed intervals by air 1b. Said segmented flow is monitored using valve sensor 10a, the number of passing reagent parts 2b is counted, and the opening/closing time of microvalve 11a provided at downstream is controlled accordingly, so that a prescribed amount of reagent can be dispensed through nozzle 4a.

[0037]

Here, air pipe 13a is a pipe used to supply air in order to prevent a drop in the atmospheric pressure applied to the reagent in reagent bottle 1a. In addition, because the relationship between pressure and flow rate is fixed according to Bernoulli's theorem, the flow rate of the fluid can be monitored by monitoring the pressure.

[0038]

In the case of said dispensing apparatus of the second application example, because the reagent is led out from the bottom of reagent bottle 1a, and the pressure of the reagent in the bottle is used as a force to transport the reagent, the transport pump can be eliminated, so that the structure can be simplified, and the size of the device can be further realized. In addition, because the feedback circuit for keeping the flow rate constant is formed using micro-regulator 6a and micro-pressure sensor 7a, the amount dispensed can be maintained highly accurately even if the amount of reagent that flows into the micro-dispensing apparatus varies. Furthermore, although the timing accuracy for opening/closing second valve 11a relies on the response speed of said valve 11a, which thus affects the dispensation precision, precise dispensation can be effected without relying on the opening/closing response speed by introducing air bubbles intermittently into the reagent which flows at a constant rate to produce a series of reagent parts 2b and counting the number of said bubbles passed so as to control the opening/closing of valve 11a.

[0039]

Furthermore, because micro-regulator 6a has a structure which bears a close resemblance to that of a valve, it can be made to serve the function of a valve, so that the dispensing apparatus with the exclusion of the microvalve can be configured using only micro-pressure sensor 7a and micro-regulator 6a. In addition, the position of micro-pressure sensor 7a does not matter as long as it is provided near micro-regulator 6a, and good feedback can be achieved when it is provided either before or after micro-regulator 6a.

[0040]

### Application Example 3

A third application example of the dispensing apparatus of the present invention is shown in Figure 3. Said dispensing apparatus 17 comprises branch horizontal part 17a, which is below the level of the upper end where cup-like container 8 is provided; fluid confinement part 17b, which is located between a horizontal part that bends downwardly from one end of said horizontal part 17a, and the aforementioned upper end; and vertical part 17c, which branches down from a point on aforementioned horizontal part 17a and is equipped with a nozzle with a



delivery opening at its lower end. First microvalve 10, fluid sensor 11, and first micro-pump 12a are provided in that order in the downstream direction from horizontal part 17a of said pipe 17. The tip of said horizontal part 17a is open and connected to the outside. In addition, aforementioned vertical part 17c is provided with second microvalve 16 and second micro-pump 12b in that order in the downstream direction. Aforementioned fluid confinement part 17b can be formed by bending the pipe into a U-shape from the base end of level part 17a.

[0041]

Microvalves 10 and 16 and micro-pumps 12a, 12b used in the third application example may be identical to those described in the first application example. In addition, the valve sensor described in the second application example can be used as fluid sensor 11 without modifications. Because cup-shaped container 8 is either conical or quadrilateral as shown in the figure, it can be formed relatively easily by anisotropic etching of silicon or by etching or micromachining of a glass plate. Aforementioned fluid confinement part 17b can be used with the portion of level part 17a up to valve 10 so as to function as a micro-volume meter. A micro-pump of the type described in Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-266376 or one formed by arranging multiple valves and driving them in sequence can be used as micro-pumps 12a, 12b.

[0042]

The dispensing apparatus of said third application example is distinctive in that the micro-volume meter is used to collect only a limited amount of fluid by using the volume of said volume meter. Its operations will be explained below according to Figure 3.

[0043]

Initially, first valve 10 is opened, and the fluid is dripped into cup-shaped container 8 as indicated by the arrow while second valve 16 is kept open. Any amount can be dripped as long as it is greater than or equal to the prescribed amount. As a result, a prescribed amount of dripped fluid is confined in confinement part 17b, and excess fluid passes through first valve 10 and is drained to the outside from the tip of horizontal part 17a. First valve 10 is then closed, second valve 16 is opened, and second pump 12b is activated in order to dispense the fluid confined in the volume meter through the nozzle as indicated by the arrow. Similarly, after first valve 10 is closed, first pump 12a is also activated in order to discharge the excess fluid confined at a part of horizontal part 17a on the downstream side of the first valve 10 to the outside.

[0044]

The operation of the aforementioned micro-volume meter will now be explained in greater detail. When the fluid is dripped into the U-shaped pipe which is open on both sides, the fluid maintains the same level at either end of the pipe due to the hydrostatic pressure. As shown in Figure 3, when one of the U-shaped pipes is bent horizontally (or even lower), the fluid can be confined only below the points where the U-shaped structure is bent on both sides. Therefore, even when the fluid is dripped into the U-shaped pipe in an amount greater than the prescribed amount, the amount of fluid confined in the U-shaped pipe remains the same, and the portion of the fluid in excess of the confined amount flows into the bent flow path, that is, horizontal part 17a. First microvalve 10 is provided at a point on said flow path, and it is switched from the open state to the closed state in order to shut off the inflowing fluid midway. In addition, because second microvalve 16 is kept closed during said metering, and vertical part 17c is very narrow, the fluid never flows into vertical part 17c. Therefore, the fluid remains inside the volume meter which is formed by fluid confinement part 17b and the portion of level part 17a as indicated by the hatching, and only said metered fluid can be dispensed by opening second microvalve 16 and actuating second micro-pump 12b. Therefore, a precision micro-volume meter can be formed.

[0045]

Aforementioned fluid sensor 11 is used to check whether the fluid is dripped into cup-shaped container 8 in an amount greater than or equal to the prescribed amount. Because the fluid cannot pass fluid sensor 11 if the fluid is accidentally dripped into container 8 in an amount less than the prescribed amount, the presence of the fluid cannot be detected, and an error signal is output. Therefore, the fluid is never dispensed in an amount less than the prescribed amount, so that the accuracy of the operation can be assured.

[0046]

Although the confinement part was U-shaped to form the micro-volume meter in the present application example, it may have any shape, for example, a V or a semicircular shape, as long as it serves the aforementioned function.

[0047]

During general analysis, often, either multiple types of reagents are used one at a time, or two or more types of reagents are used in a mixture. A case in which dispensing apparatus suitable for this type of analysis configured using the dispensing apparatus of the aforementioned examples are combined with measuring means to form a measuring unit will be explained below with reference to Figure 4.

[0048]

In the figure, symbols 19a, 19b, and 19c indicate first through third dispensing apparatus; and the dispensing apparatus in the aforementioned first through third application examples are respectively used therefor. Delivery openings (the ends of the nozzles) of said dispensing apparatus 19a, 19b, and 19c are connected to the bottom end side of common pipe 24 which has a common delivery opening on one side. In addition, microvalves 21a, 21b, and 21c are provided near the delivery openings of the respective dispensing apparatus; and branch pipes 20a, 20b, and 20c for supplying a gas, such as air, are connected to them. The same microvalves as those explained in the aforementioned application example may be used. A dispensing apparatus array comprising three dispensing apparatus is configured in said manner.

[0049]

Micro-sensor array 41 and micro-pump 26 are provided on the downstream side of aforementioned common pipe 24. The sensor array proposed in Japanese Kokai Patent Application No. Hei 3[1991]-122558, in which multiple micro-sensors are built onto a fluid flow path formed on a silicon wafer, for example, is used as said sensor array 41.

[0050]

Next, operations of the measuring unit configured in said manner will be explained. First, a first fluid (standard fluid 1) is supplied to first dispensing apparatus 19a through fluid inlet 18a, and micro-pump 26 is actuated to lead a prescribed amount of fluid dispensed by said dispensing apparatus into sensor array 41 through common pipe 24. The first fluid measured by said sensor array 41 is then drained to the outside through the common delivery opening. Furthermore, after the first fluid is supplied into common pipe 24, first microvalve 21a is opened in order to supply air into common pipe 24, as indicated by the arrow. Then, a second fluid (reference fluid 2) is supplied to second dispensing apparatus 19b through fluid inlet 18b, and the fluid dispensed there is led to sensor array 41 for measuring through common pipe 24 using micro-pump 26. Then, after the second fluid is supplied into common pipe 24, second microvalve 21b is opened in order to supply air into common pipe 24 as indicated by the arrow in the same manner as described above. Finally, a third fluid (measuring sample) is supplied into third dispensing apparatus 19c through fluid inlet 18c, the fluid dispensed there is led to sensor array 41 through common pipe 24 using micro-pump 26 in order to measure it in the same manner as described above, and air is supplied through third microvalve 21c.

[0051]

When the dispensing apparatus unit is configured in the aforementioned manner, air can be positioned between the first fluid and the second fluid and between the second fluid and the third fluid, so that multiple types of fluids can be dispensed while preventing them from becoming mixed.

[0052]

The sensors used as individual sensors 42 of sensor array 41 used in the measuring unit of this type of configuration can be those used to detect electrolytes (Na, K, Cl, Ca, Li measurement), blood gases ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH), and enzymes (glucose, BUN). Here, fully automated analysis can be realized by taking measurements using the first fluid as reference fluid 1 and the second fluid as reference fluid 2 for calibrating the sensors, and then measuring a measuring sample, such as a blood, last.

[0053]

When the micro-dispensing apparatus array and the sensor array are combined in said manner, multiple parameters can be measured at the same time using a single analyzer unit, and the analyzer can be configured on-chip, so that it can be reduced in size.

[0054]

Furthermore, the micro-pump may be positioned upstream of micro-sensor array 41. In addition, although the array was configured using three dispensing apparatus in the present application example, the dispensing apparatus array may be configured using dispensing apparatus in a number other than four [sic] as required.

[0055]

Next, a measuring unit, in which a dispensing apparatus array is configured by combining multiple units of dispensing apparatuses of the application example, and two or more kinds of reagents and samples are mixed for subsequent optical measuring, will be explained with reference to Figure 5.

[0056]

Here, since the dispensing apparatus array is substantially the same as that shown in Figure 4, it is omitted. As shown in Figure 5 (a), to common pipe 24, to the upper end of which the dispensing apparatus (not shown) is connected, first microvalve 35, mixing part 36, second microvalve 37, optical measuring part 36a, and first micro-pump 38 are provided in that order

from the top down. In addition, bypass pipe 24a is connected to common pipe 24 in such a way that its inlet opening is connected between mixing part 36 and second microvalve 37, and its outlet opening is connected between first microvalve 35 and mixing part 36. Furthermore, to said bypass pipe 24a, third microvalve 40 and second micro-pump 39 are connected in that order in the downstream direction. A bypass passage capable to circulating is thereby constituted by said bypass pipe 24a and the part including mixing part 36 of common pipe 24 and temperature controller 35a and temperature detector 35b are provided in the lower part of said bypass passage in order to keep the liquid which flows in the bypass passage at a predetermined temperature.

[0057]

Microvalves 35, 37, and 40 and micro-pumps 38 and 39 used in this apparatus are identical to those described in Application Example 1. In addition, aforementioned mixing part 36 can be formed by partially enlarging the diameter of common pipe 24.

[0058]

Next, the operation of a measuring unit with said constitution will be explained according to Figure 5 (a). Initially, first valve 35 and second valve 37 are opened, and third valve 40 is closed, actuating first pump 38 in order to introduce individually the different types of liquid from the dispensing apparatus array into the portion of the bypass of the optical measuring unit, as indicated by the arrows. Then, valves 35 and 37 provided on both sides of the bypass passage are closed, third valve 40 is opened, and pump 39 is actuated, thereby circulating the liquid in the bypass passage. During this circulation, the liquids separated by air become easily mixed in mixing part 36 with a diameter larger than the flow path. This mixing persists for a predetermined amount of time, and is incubated using temperature controller 35a and temperature detector 35b provided in the lower part of the entire bypass passage. Once mixing is completed, pump 39 is stopped, and said condition is maintained for a predetermined amount of time, while the resulting mixed liquid is reacted. After said reaction time has passed, the mixed liquid is introduced to photometer part 36a for colorimetric measurement by opening first and second valves 35 and 37, closing third valve 40, and actuating first pump 38. After said measurement is finished, third valve 40 is opened, and first and second pumps 39 and 38 are actuated so as to flush the analyte fluid from the tip of common pipe 24 to the outside, as indicated by the arrow. Such a feature allows the separate fluids to be mixed as needed, and optical measurements to be efficiently conducted. In addition, since such a feature comprises a mechanism for draining all of the analyte fluid after measurement, the next measurement can be carried out without interruption. Although the optical measurement unit was incorporated outside of the bypass passage in the case of this measuring unit, it is also possible to incorporate it

internally to the bypass passage. In addition, mixing part 36 and photometer 36a can be integrated. Furthermore, in this example, although the apparatus shown in Figure 4 for separating different fluids by air was used as the dispensing apparatus, a dispensing apparatus array capable of supplying different fluids in sequence merely by using valves may also be utilized.

[0059]

A photometer with the structure shown in Figure 5 (b) or (c) may be adopted for aforementioned photometer 36a. In the case of the one shown in Figure 5 (b), a flow path is formed on the other side of silicon substrate 71 with silicon oxide film 72 formed on one side, and glass plate 70 is bonded to the other side of silicon substrate 71 as an anode after a through-hole 74 is formed at the center of silicon substrate 71 by means of anisotropic etching while leaving silicon oxide film 72. At said photometer, fluid 73 is filled in the flow path and the through-hole as indicated by the hatching in the figure, the light indicated by the arrow is transmitted through said fluid, and the intensity and the spectrum of said transmission light are detected during measurement. In the case of the one shown in Figure 5 (c), flow paths 76 and 76 are formed on both sides of glass plate 79, through-hole 81 which connects said flow paths 76 and 76 is formed, and glass plates 75 and 78 are bonded to both sides of said glass plate 79 as cathodes. In the case of said kind of photometer, because a measurement is taken by transmitting a measuring light (indicated by arrow 77) through-hole 81, the length of the light path can be assured even when a small amount of fluid is present. In this case, it is desirable to cover the surface of through-hole 81 using a substance with a refraction index below lower than that of the fluid so as to transmit the light efficiently.

[0060]

Temperature controller 35a and temperature detector 35b may be placed below the entire bypass. Because the optical measuring unit is formed on a glass substrate or a silicon substrate, its back surface is flat. Therefore, temperature controller 35a and temperature detector 35ba [sic; 35b], such as a thermistor, can be easily provided on said flat surface. The reaction time can be reduced, and good reproducibility can be attained by applying heat. Although a peltiert device, for example, is used as the temperature controller, conventional panel heaters may be adhered together when only a heater for heating is to be formed. Alternatively, resistors, such as nichrome wire resistors, may be adhered together directly, or a heater may be formed by means of vapor deposition or sputtering. Although a thermistor was mentioned as an example of the temperature control, a thermocouple or a platinum temperature detector may also be used.

[0061]

Next, an analyzer capable of measuring multiple parameters simultaneously, for which multiple analyzer units, each comprising the aforementioned dispensing apparatus array and the micro-sensor array and multiple analyzer units, each comprising the dispensing apparatus array and the optical measuring unit, are combined, will be explained with reference to Figure 6.

[0062]

The present device can be formed as an analyzer unit integrated on a single substrate using the dispensing apparatus unit and the micro-sensor array explained with reference to Figure 4, the present dispensing apparatus array, and the optical measuring unit explained in reference to Figure 5. That is, because said measuring units are basically formed using semiconductor lithographic techniques and micromachining technology, they can be integrated in the same manner as a semiconductor IC. For example, approximately 200 valves can be mounted on a 4-inch silicon wafer or a 100 mm<sup>2</sup> glass plate. Even when three valves are to be used to constitute one pump, about 60 units can be mounted in terms of the micro-dispensing apparatus in the first embodiment, about 30 units in terms of the micro-dispensing apparatus in the second embodiment, about 20 units in terms of the micro-dispensing apparatus in the third embodiment, and about 40 units in terms of the micro-sensor array shown in Figure 4. Therefore, as shown in the present application example, an analyzer unit array provided with four analyzer units, each formed by combining the dispensing apparatus and the measuring unit can be configured on a 100 mm<sup>2</sup> glass plate with sufficient room.

[0063]

In Figure 6, first analyzer unit 51 comprises dispensing apparatus array 51a and micro-sensor array 51b, and second analyzer unit 52 comprises dispensing apparatus array 52a and optical measuring unit 52b. Similarly, third analyzer unit 54 comprises dispensing apparatus array 54a and micro-sensor array 54b, and fourth analyzer unit 55 comprises dispensing apparatus array 55a and optical measuring unit 55b. Then, as shown in the figure, analyzer units which perform the same functions (first analyzer unit 51 and third analyzer unit 54, second analyzer unit 52 and fourth analyzer unit 55) are arranged in the vertical direction, and analyzer units which perform different functions (first and third analyzer units 51 and 54, second and fourth analyzer units 52 and 55) are arranged in the horizontal direction. Thus, a total of four analyzer units are arranged into a matrix.

[0064]

Ion sensor arrays can be used for aforementioned micro-sensor arrays 51b and 54b when measuring ion densities, for example; and enzyme sensors are used when glucose is to be detected.

[0065]

First and second pipelines 46 and 47 for two types of reagents used to measure one parameters are connected in such a way that reagent 1 and reagent 2 are supplied to dispensing apparatus arrays 51a and 54a of first and third analyzer units 51 and 54. Similarly, third and fourth pipelines 49 and 50 are connected in such a way that reagent 3 and reagent 4 are supplied to dispensing apparatus arrays 52a and 55a of second and fourth analyzer units 52 and 55. On the other hand, pipe 48a from first sample inlet 48 is connected to first and second dispensing apparatus units 51 and 52. Similarly, pipe 53a from second sample inlet 53 is connected to third and fourth dispensing apparatus units 54 and 55. As a result, the reagents are supplied to the analyzer units arranged in the vertical direction in a shared manner, and the samples are supplied to the analyzer units arranged in the horizontal direction in a shared manner. Furthermore, waste fluid lines connected to first and second analyzer units 51 and 52 and to third and fourth analyzer units 54 and 55, respectively, are joined together as pipelines 46a and 47a.

[0066]

Operations of the aforementioned analyzer will be explained with reference to Figure 6. Measuring sample 1 is dripped into first sample inlet 48, and measuring sample 2 is dripped into second sample inlet 53. As a result, a prescribed amount of measuring sample 1 is dispensed by dispensing apparatus arrays 51a and 52a of first and second analyzer units 51 and 52, a prescribed amount of measuring sample 2 is dispensed by dispensing apparatus arrays 54a and 55a of third and fourth analyzer units 54 and 55, and they are introduced into micro-sensor arrays 51b and 54b and optical measuring units 52b and 55b. Then, a prescribed amount of reagent 1 supplied through first pipeline 46 as a reagent applicable to measuring parameter 1 is dispensed by dispensing apparatus arrays 51a and 54a of analyzer units 51 and 54 and introduced into micro-sensor arrays 51b and 54b. Similarly, a prescribed amount of reagent 2 supplied through second pipeline 47 as a reagent applicable to measuring parameter 1 is dispensed by dispensing apparatus arrays 51a and 54a of analyzer units 51 and 54 and introduced into micro-sensor arrays 51b and 54b. Calibration of the sensors and measuring of the sample, for example, electrochemical measurement, are carried out through said series of operations before the measuring of measuring parameter 1 is ended.



[0067]

A prescribed amount of reagent 3 supplied through third pipeline 49 as a reagent applicable to measuring parameter 2 is dispensed by dispensing apparatus arrays 52a and 55a of analyzer units 52 and 55 and introduced into micro-sensor arrays 52b and 55b. Similarly, a prescribed amount of reagent 4 supplied through fourth pipeline 50 as a reagent applicable to measuring parameter 2 is dispensed by dispensing apparatus arrays 52a and 55a of analyzer units 52 and 55 and introduced into micro-sensor arrays 52b and 55b. In optical measuring units 52b and 55b, measuring samples 1 and 2 are mixed with reagents 3 and 4 and subjected to colorimetric analysis after incubation.

[0068]

Due to the way said pipes are connected, multiple parameters can be measured on 1 sample simultaneously by the analyzer units arranged in the horizontal direction. Furthermore, because the series of analyzer units provided next to them are arranged in the vertical direction, multiple parameter can be measured on multiple samples. Although an example in which the present analyzer was configured using four analyzer units, that is, two units each arranged vertically and horizontally, was given, an analyzer array involving more analyzer units can also be configured. In addition, there is no restriction in terms of the combinations of the dispensing apparatus arrays and the micro-sensor arrays or the optical measuring units, and a variety of configurations can be devised as required.

[0069]

Furthermore, throughout at a level equivalent to that of an auto-analyzer can be attained by further combining multiple units, each formed by providing multiple analyzer arrays on a single substrate. As shown in Figure 7, card-shaped analyzer arrays 59, 60, and 61 are housed like files; and the first analyzer array is provided with pipelines 56, 56a, 56b, and 56c for respective reagents, sample inlets 57 and 58, and waste fluid drain lines 59 and 60. The second and third analyzer arrays are also similarly provided with reagent pipelines, reagent inlets, and waste fluid draining lines. When multiple analyzer arrays are combined in said manner, throughout at a level equivalent to that of an auto-analyzer can be attained. In addition, because the combination of the analyzer arrays can easily be changed, a design which meets device specifications, for example, to increase the number of parameters to be measured while restricting the number of measuring samples, or to increase the number of the parameters to be measured while restricting the number of the measuring samples, can be easily achieved.

[0070]

#### Effect of the invention

The dispensing apparatus pertaining of the present invention can be reduced in size and a fixed amount of fluid can be dispensed precisely.

#### Brief description of the figures

Figure 1 is a diagram showing an outline of the micro-dispensing apparatus pertaining to a first application example of the present invention.

Figure 2 is a diagram showing an outline of the micro-dispensing apparatus pertaining to a second application example of the present invention.

Figure 3 is a diagram showing an outline of the micro-dispensing apparatus pertaining to a third application example of the present invention.

Figure 4 is a diagram showing an outline of an measuring unit configured by combining the micro-dispensing apparatus and the measuring means pertaining to the application examples of the present invention.

Figure 5 are diagrams showing an outline of another example measuring unit.

Figure 6 is a diagram showing an analyzer comprising dispensing apparatus arrays each configured by combining multiple units of dispensing apparatus pertaining to the present invention, dispensing apparatus arrays, optical measuring units, and analyzer units.

Figure 7 is a perspective view showing an example configuration of the analyzer shown in Figure 6.

Figure 8 is a diagram showing an outline of a conventional dispensing apparatus.

#### Explanation of symbols

4 ... nozzle; 5, 8 ... microvalve; 6 ... micro-regulator; 7 ... micro-pressure sensor; 14 ... pipe; and 15 ... micro-pump.

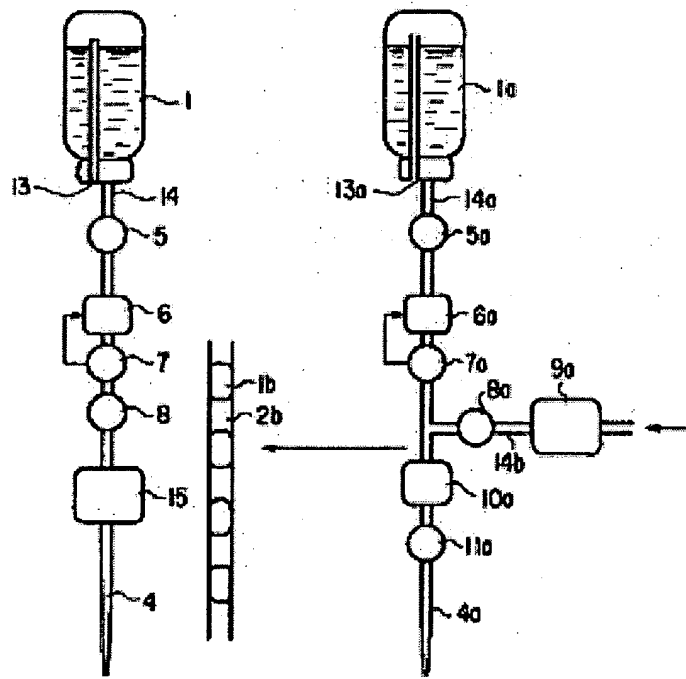


Figure 1

Figure 2

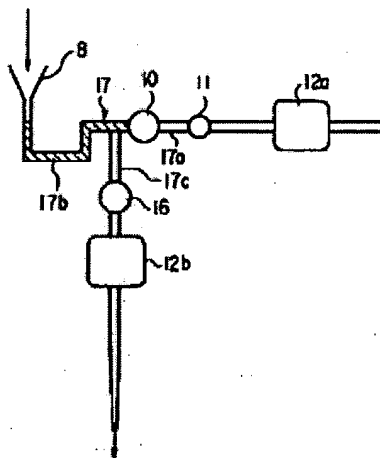


Figure 3

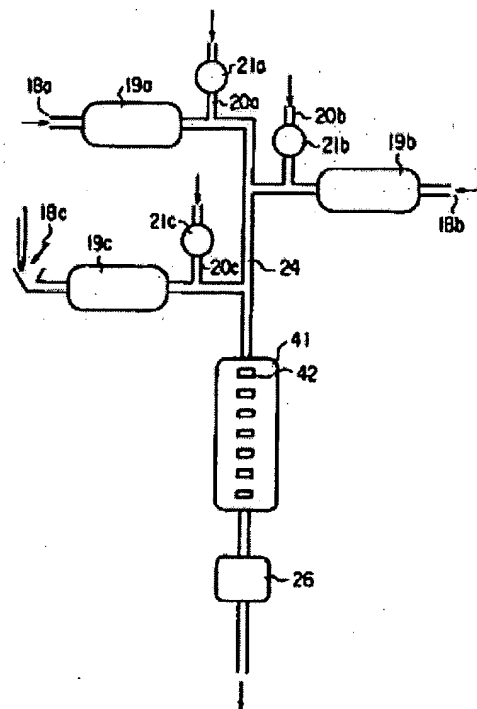


Figure 4

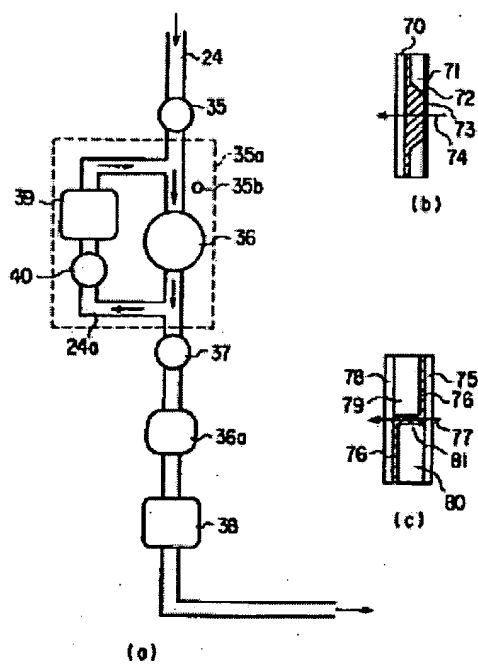


Figure 5

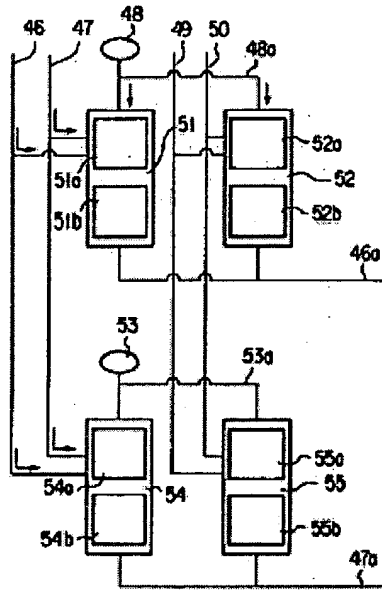


Figure 6

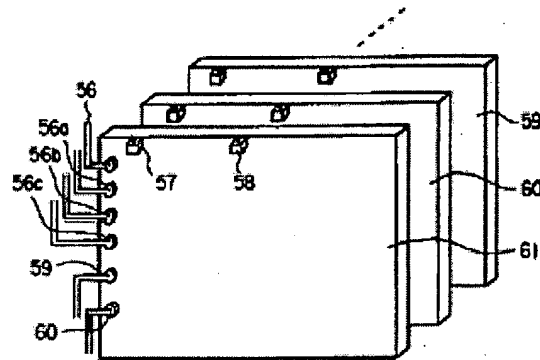


Figure 7

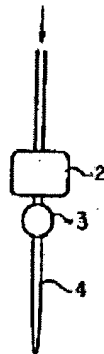


Figure 8

Filename: 2098-102385.DOC  
Directory: C:\Documents and Settings\CRF\Local Settings\Temporary  
Internet Files\OLK3  
Template: C:\WINDOWS\Application  
Data\Microsoft\Templates\Normal.dot  
Title: RMTC Translated Document  
Subject:  
Author: Ralph McElroy Translation Company  
Keywords:  
Comments:  
Creation Date: 4/4/2005 6:26 PM  
Change Number: 72  
Last Saved On: 4/11/2005 4:32 PM  
Last Saved By: Ralph McElroy  
Total Editing Time: 150 Minutes  
Last Printed On: 5/16/2005 10:32 AM  
As of Last Complete Printing  
Number of Pages: 29  
Number of Words: 9,871 (approx.)  
Number of Characters: 51,330 (approx.)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-43251

(43) 公開日 平成9年(1997)2月14日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

G 0 1 N 35/10

識別記号

庁内整理番号

F 1

G 0 1 N 35/06

技術表示箇所

D

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号

特願平7-198750

(22) 出願日

平成7年(1995)8月3日

(71) 出願人 000000376

オリンパス光学工業株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(72) 発明者 篠原 悦夫

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ

ンパス光学工業株式会社内

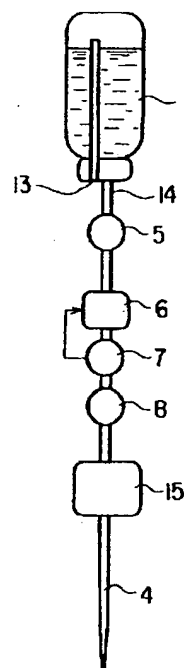
(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦

(54) 【発明の名称】 分注器

(57) 【要約】

【課題】 小型化が可能でありながら、精度の良い分注を行うことのできる分注器を提供する。

【課題を解決する手段】 下端側にノズル4を備え、上端側に分注される試薬や試料等の液体を収容した試薬ビン1が装着されるパイプ14を有する。このパイプ14には、上方より下方に向かって第1のマイクロバルブ5、マイクロレギュレータ6、マイクロ圧力センサ7、第2のマイクロバルブ8、並びにマイクロポンプ15が順次設けられている。上記圧力センサ7によりパイプ中を流れる試薬の圧力が測定され、この測定された圧力に基づいて、レギュレータ6は、中を流れる試薬の流量を一定にする。そして、第2のマイクロバルブの開閉時間を制御して試薬をノズルを介して分注する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 吐出口を一端側に備え、分注される液体が流されるパイプと、このパイプを流れる液体の圧力を測定し、基準の圧力と比較する圧力センサと、この比較結果に基づいて、液体の流量をフィードバック制御して一定に保つレギュレータと、流量が一定に保たれた液体を所定時間、吐出口に流すように開閉可能なバルブとを具備する分注器。

【請求項2】 吐出口を一端側に備え、分注される液体が流されるパイプと、このパイプを流れる液体の圧力を測定し、基準の圧力と比較する圧力センサと、この比較結果に基づいて、液体の流量をフィードバック制御して一定に保つレギュレータと、流量が一定に保たれた液体中に気体を導入して、パイプを流れる液体を気体で一定間隔に分離された一連の液体部分とする気体導入手段と、この一連の液体部分を吐出口に流すように開閉可能なバルブと、このバルブの上流側で液体部分の通過をカウントし、所定数の気体部分の通過に応じて前記バルブを開閉可能な制御手段とを具備する分注器。

【請求項3】 上端に分注される量よりも多い量の液体が供給される容器を備え、前記上端よりも下方に位置する水平部とこの水平部の一端から下方に折曲されこの水平部と前記上端との間に位置した液体溜め部と前記水平部の途中から下方に分岐され先端に吐出口を備えた分岐部とを有するパイプと、前記水平部の他端と分岐部との間の水平部に設けられ、開閉可能な第1のバルブと、前記パイプの分岐部に設けられ、開閉可能な第2のバルブと、第1のバルブが開成され、第2のバルブが閉成されているときに、前記容器を介して供給され、第1のバルブまでの水平部の部分と液体溜め部とに溜められた所定量の液体を、第1のバルブを開成し、第2のバルブを開成することにより吐出口に流すポンプとを具備する分注器。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、試薬や試料等の液体を所定量ごとに分注する分注器に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年の臨床検査機器の発達はめざましく、自動化、多項目化が進んでいる。これらの装置は、測定項目に対応した試薬や試料を分注器で測定セルに精密に分注し、一定時間反応させた後に、比色測定を行うものである。また、用途に合わせて、試料の特性を検知するセンサー等も搭載できるようになっている。このような自動分析装置は多数の分注器および測光部を有しており、大型であるが大量処理、多項目、緊急処理など多くの機能を有している。

【0003】 一方、要素技術としてマイクロマシン技術が発達しており、半導体のリソグラフィ技術を利用してシリコンのマイクロ加工や、また最近ではシリコン以外

の種々の材料を用いて加工も行えるようになっている。

【0004】 この様な技術の応用例として本発明者はシリコンで形成した液体流路にセンサーを組み込んだ「センサー構造体及びその製造法」の特開平3-122558で提案している。更に複雑な加工を行ったものとして、東北大の江刺氏等は特開平1-213523、並びに特開平6-95745でマイクロバルブを、また特開平1-266376でマイクロポンプをそれぞれ開示している。また、気体用のバルブはすでに商品化もされており、フルイスター (Fluistor) の商品名で米国のレッドウッドマイクロ (Redwood Microsystems) 社より発売されている。このバルブの大きさは5.5×6.5×2mmであり、30ml/min.の流速を得ることが出来る。

【0005】 さらに、マイクロポンプと、マイクロバルブとを組み合わせる分析素子を構成する試みも行われている (特開平1-178641、特開平4-151534、並びに特開平5-240872)。これらはマイクロポンプと、マイクロバルブと、センサーまたは測光部とを組み合わせたもので、マイクロポンプとマイクロバルブで液体をセンサーまたは測光部に移動させて測定を行うというものである。これにより非常に小さな分析ユニットが構成できる。

【0006】 また、マイクロマシン技術を応用した分注器として図8に示すように、パイプの途中にマイクロバルブ3と、マイクロポンプ2とを設け、先端のノズル4より分注した液体を吐出する構成のものが考えられている。このような構成で、必要量の液体はポンプ2を一定時間駆動することによりノズル4を介して、一定量分注するようになっている。尚、このバルブ3は液体切れを確実にするためのものである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 従来の一般の分注器は、シリンジ、電磁バルブ、モータなどで構成されているため、数十〜数百μl (マイクロ・リットル) のわずかな液体を扱う場合でも、装置としては取扱液体量の数千〜1万倍の大きさになってしまうという問題がある。また、上述したように、マイクロバルブやマイクロポンプを組み合わせる分析ユニットを構成するという試みも行われているが、単に液体を測定部まで移動させる程度に留まっており、精密な測定を行うために液体を正確に希釈、混合するための分注機構は考えられていない。また、前述したFluistorの分注器では分注の精度はポンプの性能に大きく依存する。しかしながら、実際にはマイクロマシンで構成されるポンプやバルブは簡単な構造の物が多く、大きな駆動力も望めないことから分注の精度は液体の性質 (圧力、粘性、温度等) に影響を受けやすい。従って、本発明の目的は、上記の問題を考慮して、小型化が可能でありながら、精度の良い分注を行うことのできる分注器を提供することである。



#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の第1の態様に係る分注器は、吐出口を一端側に備え、分注される液体が流されるパイプと、このパイプを流れる液体の圧力を測定し、基準の圧力と比較する圧力センサと、この比較結果に基づいて、液体の流量をフィードバック制御して一定に保つレギュレータと、流量が一定に保たれた液体を所定時間、吐出口に流すように開閉可能なバルブとを具備することを特徴とする。

【0009】この態様の特徴は、分注機構に液体の圧力制御機構を組み込むことにより分注器を流れる液体の流速を一定に保ちつつ、バルブの開閉時間を制御することにより精密な分注を行うことである。

【0010】すなわち、分注器に流入する液体の流量が変動すると、同時に液体の圧力が変動する。この変動を圧力センサで検知し、この検出結果をレギュレータにフィードバックしてレギュレータを通過する液体の流量を制御する。この2つの要素（圧力センサとレギュレータ）でフィードバック回路を構成することにより、流入する液体の流量が変動しても、パイプを流れる液体の流量を一定に保つことができる。バルブは開閉により、液体の通過と遮断を制御する機能を有する。このフィードバック回路とバルブとを組み合わせることにより分注器内を通過する液体の流速を一定に保ち、その下流のバルブの開閉時間を精密に制御することにより精密な分注が可能となる。

【0011】尚、ここで、圧力センサとしては、圧力により変形しやすい構造と圧電効果を有する薄膜から形成されたものなど、種々の構造が考えられる。例えば、シリコンのマイクロ加工による片持ちはり構造で圧力によるシリコンの抵抗変化を検出するようにしたもので良い。また、レギュレータとしては、前述したFluistorの商品名で発売されているものもその一例で、基本的な構造はバルブと同じであるが、液体の流出口と弁との間隔を適度に制御することにより、液体の流量を変えることで圧力を制御するものである。このレギュレータは圧力センサと組み合わせて用いることにより所定の圧力に設定することができる。そして、バルブとしては弁の開閉により液体の流れを遮断または開放するもので、前述した特開平1-213523、特開平6-95745に記載のものやFluistorなどが用いられ得る。また、このバルブは、ノーマリオープンのものでノーマリクローズのもので良い。

【0012】本発明の第2の態様に係る分注器は、吐出口を一端側に備え、分注される液体が流されるパイプと、このパイプを流れる液体の圧力を測定し、基準の圧力と比較する圧力センサと、この比較結果に基づいて、液体の流量をフィードバック制御して一定に保つレギュレータと、流量が一定に保たれた液体中に気体を導入して、パイプを流れる液体を気体で一定間隔に分離された

一連の液体部分とする気体導入手段と、この一連の液体部分を吐出口に流すように開閉可能なバルブと、このバルブの上流側で液体部分の通過をカウントし、所定数の気体部分の通過に応じて前記バルブを開閉可能な制御手段とを具備することを特徴とする。

【0013】第1の態様において、バルブの開閉時間を精密に制御することにより精密な分注を可能としているが、このバルブの開閉時間の精度はバルブの開閉の応答速度に依存する。一般にバルブが小さくなればなるほど応答は速くなるが、この精度をより確実にするために、この第2の態様では一定流量で流れる液体に空気等の気体を導入して、一連の気体で分離された液体部分を形成し、この液体部分の通過個数を数えることにより分注量を計測して、バルブの開閉を行うようにすることにより、開閉の応答速度に依存することなく精密な分注を可能としている。

【0014】上記第1並びに第2の態様において、前記パイプの他端側に接続され、パイプに流す液体を収容する容器を具備し、この収容された液体の液圧により前記パイプ内に流体を流すようにすることが好ましい。

【0015】マイクロマシン形成したポンプやバルブは非常に小型であり、大きな駆動力は期待できない。従って、例えば試薬瓶のような液体収容容器から液体を取り出すためには補助的な輸送手段を必要とする。ここでは、容器内の液体による液圧を液体の駆動力とする事により補助的な輸送手段を必要とせずに分注器を駆動することを可能としている。

【0016】本発明の第3の態様に係る分注器は、上端に分注される量よりも多い量の液体が供給される容器を備え、前記上端よりも下方に位置する水平部とこの水平部の一端から下方に折曲されこの水平部と前記上端との間に位置した液体溜め部と前記水平部の途中から下方に分岐され先端に吐出口を備えた分岐部とを有するパイプと、前記水平部の他端と分岐部との間の水平部に設けられ、開閉可能な第1のバルブと、前記パイプの分岐部に設けられ、開閉可能な第2のバルブと、第1のバルブが開成され、第2のバルブが閉成されているときに、前記容器を介して供給され、第1のバルブまでの水平部の部分と液体溜め部とに溜められた所定量の液体を、第1のバルブを開成し、第2のバルブを開成することにより吐出口に流すポンプとを具備することを特徴とする。

【0017】この第3の態様で使用される第1並びに第2のバルブ、及びポンプは第1の態様で説明したものと同一のもので良い。液体が供給される容器は、円錐形状や四角錐形状等、下方に向かうのに従って狭くなるような形状のカップで十分なのでシリコンの異方性エッチングまたはガラス版等にエッチングや微細な機械的加工によって比較的簡単に加工できる。前記パイプの液体溜め部と水平部の一部とで容量計が構成され、この容量計に計測された所定量の液体が吐出される。ポンプとして

は、特開平1-266376で開示されているようなものやバルブを複数並べてバルブを順次駆動してポンプとしたものなどが使用され得る。

【0018】この容量計においては、液体溜め部の容器側一端と水平部の第1のバルブ側一端とが大気と連通しており、容器側一端に液体が滴下された場合、この一端側の液体のレベルは水平部のレベルと同じになるように維持される。この結果、この容量計には、常時一定量の液体が溜められる。尚、この容量計は、パイプを所定形状に、例えば、実施例のようにU字形状に折曲することにより構成されるので、精密なものが容易に形成できる。この容量計に滞留された液体はバルブとポンプを用いて取り出すようにすることにより、精密な分注器を構成することができる。上記第1ないし第3の態様の分注器を複数用意し、これら分注器と、分注器の吐出口が夫々接続され、共通吐出口を有する共通パイプと、この共通吐出口と前記吐出口の接続部間の共通パイプに設けられ、相違する分注器により共通パイプに流される異なる液体間に気体を供給し、これら異なる液体を共通パイプ内で気体により分離する気体供給手段とを組み合わせることにより分注器アレイが構成され得る。

【0019】一般的な分析においては多種の試薬を交互に用いるかまたは、2種以上の試薬を混合して用いることが多い。この様なとき分注器を集積化した分注器アレイを用いることにより分析装置を小型化することができる。多種の試薬を用いる場合、分析時に試薬を混合する以外の不必要なときに異種の試薬が混合しては正確な分析をすることはできない。このために、この分注器アレイでは、相違する分注器により共通パイプに流される異なる液体間に気体を供給し、これら異なる液体を共通パイプ内で気体により分離している。この結果、不必要なときに試薬の混合が起きず確実な分析ができる。

【0020】本発明の分注器により構成される分注器アレイと、分注される液体が流され、吐出口を一端側に備えた主パイプと、この主パイプの途中に吐出口に向かって順次設けられ、開閉可能な第1並びに第2のバルブと、これらバルブ間に流入口並びに流出口が接続されて迂回路を形成し、第2のバルブが閉成しているときに主パイプから液体を迂回する迂回パイプと、この迂回パイプに設けられ、開閉可能な第3のバルブと、第2並びに第3のバルブが開成されているときに迂回パイプから液体を吐出口に流すポンプと、第2のバルブと吐出口との間で主パイプに設けられ、第2のバルブを通った液体を測光する測光部とを組み合わせることにより、測定ユニットを構成できる。

【0021】この測定ユニットは、2種以上の、例えば、試薬および試料を混合し、その後光学的な測定を行うのに使用される。この測定ユニットにおいては、第2のバルブを閉成し、第1のバルブを開成して、分注器アレイから順次種類の異なった液体を第1のバルブを介し

て迂回パイプに導入し、その後、この第1バルブを開成して第3のバルブを開け、ポンプを稼働させて迂回路中に液体を循環させる。この循環により各々独立に導入された種類の異なった液体が次第に混合される。混合が終了し一定の反応時間が経過した後、この液体は測光部にて比色、蛍光測定が行われる。測定終了後、第1のバルブを閉成したまま第2のバルブを開成しポンプを稼働させて被検液体を外部に排出する。この様に構成することにより、各々分離された液体が必要に応じて混合され光学的な測定が効率よく行えるようになる。また、測定後の被検液体を全て排出する機構を備えているので引き続き次の測定を行うことができる。

【0022】この測定ユニットにおいて、迂回路全体の下部に温度制御装置を配設して、混合終了後の反応時間中に加温し、その温度を一定に保つことにより反応時間の短縮、および良好な反応の再現性を得ることができる。

【0023】上記測定ユニットは、基本的に半導体のリソグラフィ技術やマイクロ加工技術を用いて製作されるので半導体のIC技術と同様に集積化が可能である。例えば先の従来技術で述べたようにバルブの大きさを5.5×6.5×2mmとし、これを4インチのシリコンウエハーまたは100mm四方のガラス板に形成するとすると約200個のバルブを乗せることが出来る。3個のバルブで1つのポンプを構成させるとしても、第1の態様の分注器に換算すると60個程度、第2の態様の分注器で30個程度、第3の態様の分注器で20個程度、測定ユニットで40個程度搭載することが出来る。さらに液晶ディスプレイを製造するようなジャイアントマイクロテクノロジーを利用することにより、より大きな基板上に形成することも可能である。

【0024】従って、1枚の基板上に分注ユニットと測定ユニットを組み合わせた分析ユニットを複数配置した分析ユニットアレイを構成することにより大量の測定を効率良く行うことが可能になる。

【0025】本発明の分注器は、マイクロセンサアレイ並びに光学測定ユニットと夫々組み合わせて分析ユニットとし、この分析ユニットをマトリックス状に配置して、複数の試料の複数の測定項目を同時に測定することができるような分析装置を構成することができる。

【0026】4つの分析ユニットを使用する場合には、縦方向には同じ機能の分析ユニットを並べ横方向には異なる機能の分析ユニットを並べ、第1並びに第2の配管ラインを1つの測定項目に対する異なった試薬の組み合わせが縦方向の複数の分析ユニットに接続し、同様に、第3並びに第4の配管ラインを、隣の縦方向の分析ユニットに接続する。また、第1の試料注入口からの配管を横方向の2つの上段の分注ユニットに接続し、同様に、第2の試料注入口をその下の横方向の2つの下段の分注ユニットに接続する。そして、横方向に並べた分析ユニ

ットに共通の廃液排出用の配管ラインを、夫々接続する。このような構成にすることにより、1つの試料に対し横方向の2つの分析ユニットにより2つの測定項目が同時に測定でき、さらにその横方向にならべた一連の分析ユニットを縦方向に配置することにより、複数の試料の複数の測定項目を同時に測定することができる。

【0027】上記分析装置は、1枚の基板上に複数配置した分析ユニットアレイをさらに複数枚組み合わせることにより構成され得る。この場合、4つのカード状の分析ユニットアレイをファイル状に収納し、各々の分析ユニットアレイにはそれぞれ試薬の配管ライン、試料注入口及び廃液体ラインを設ける。この様に分析ユニットアレイを複数組み合わせることにより自動分析装置なみの処理能力が得られ、また分析ユニットアレイの組み合わせ枚数を簡単に変えることができるので、装置の仕様に合わせて設計も容易になる。

【0028】

#### 【実施の形態】

【実施例1】図1に本発明のマイクロ分注器の第1の実施例を示す。この分注器は、下方に延び、その先端に分注された液体を吐出するノズル4を有する細いパイプ14を具備する。このパイプ14の上端には、分注される試薬や試料等の液体を収容した試薬ビン1からなる収容容器が着脱可能に装着される。この試薬ビン1は、開口を下側にしてパイプ14と連通させることにより、中の液体が液体の重力によりパイプ14内に徐々に流入するようにしてパイプ14に接続されている。そして、このパイプ14には、上方より下方に向かって、第1のマイクロバルブ5、マイクロレギュレータ6、マイクロ圧力センサ7、第2のマイクロバルブ8、並びにマイクロポンプ15が順次設けられている。このマイクロ圧力センサ7は、流体の圧力により変形しやすい構造と圧電効果を有する薄膜から形成されたもので、種々の構造のものが採用され得る。例えば、シリコンのマイクロ加工による片持ちはり構造で構成された公知のものが使用される。また、前記マイクロレギュレータ6は、例えば、従来の技術で述べたFluistorの商品名で発売されているものが使用され得、基本的な構造はバルブと同じであるが、液体の流出口と弁の間隔を適度に制御することにより、液体の流量を変えることで圧力を制御するものである。従って、前記マイクロ圧力センサ7と組み合わせて用いることにより、所定の圧力に流体を設定することができ、この結果、パイプ14を流れる液体を所定の流量に保つことが出来る。前記マイクロバルブ5、8は、例えば、ガラス板またはシリコン基板に液体の流路とシリコンゴムシートの弁とが形成され、この弁の開閉のためのアクチュエータが配設された特開平1-266376に記載されているものが使用され得る。このマイクロバルブとしては、ノーマリオープンのものでもノーマリクローズのものでも良い。前記マイクロポンプ15

としては、特開平1-266376で述べられているようなものやバルブを3つ以上複数並べてそのバルブを順次駆動してポンプとするものが使用され得る。

【0029】次に、上記構成の分注器の動作を説明する。試薬ビン1をパイプ14の上端に図示のように取着し、第1のマイクロバルブ5を開成する。この結果、試薬ビン1内の試薬は、これの自重によりパイプ14中に徐々に落下してこのパイプ14中を下方に向かって流れる。この試薬は、マイクロレギュレータ6を通してマイクロ圧力センサ7に達する。このときに、マイクロ圧力センサ7により流れる試薬の圧力が測定され、この測定された圧力は予め設定された基準圧力と比較される。そして、測定圧力が基準圧力よりも高い場合には、流量を増加させるように、また、低い場合には流量を減少させる信号をマイクロレギュレータ6に送り、この信号に基づいてマイクロレギュレータ6は、ここを流れる試薬の流量を制御する。即ち、マイクロ圧力センサ7からの信号によりマイクロレギュレータ6は、ここを流れる試薬の流量が常時一定となるようにフィードバック制御される。この流量が一定になることにより、マイクロレギュレータ6を通過した液体の流速は一定に保たれる。そして、流量が一定に保たれた試薬は、第2のマイクロバルブ8に達する。このときに、マイクロバルブ8の開閉時間を制御して、所定量の試薬をノズル4を介して分注する。この結果、所定の量の試薬をノズル4を介して分注することが出来る。この試薬のノズル4からの分注は、必要に応じてマイクロポンプ15を駆動して行っても良い。

【0030】尚、図1にて符号13は、試薬のパイプ14中への落下によって試薬ビン1内部が負圧になるのを防止するように、ビン1内と大気とを連通するパイプを示す。

【0031】上記構成の分注器においては、圧力と流速の関係はベルヌーイの定理から一定の関係であることから、圧力をモニターすることにより流体の流速をモニターすることができる。

【0032】この実施例の分注器においては、試薬ビン1の底部から試薬を導出し、ビン内部に貯留されている液体の圧力を試薬の輸送力に利用しているので輸送のためのポンプ等を省略することができるので構造も簡単になり、さらに小型化も可能になる。また、マイクロレギュレータ6とマイクロ圧力センサ7とによって流量を一定に保つためのフィードバック回路が形成されているため、マイクロ分注器に流入する試薬の量に変動が生じても分注量を精度良く維持することが出来る。

【0033】尚、マイクロレギュレータは上述のように構造がバルブに酷似しており、バルブとして機能させることもできるのでマイクロバルブを除き、マイクロ圧力センサ7とマイクロレギュレータ6のみでマイクロ分注器を構成することも可能である。また、このマイクロ分

注器は試薬を輸送する機能は有していないので、マイクロ分注器の流入口または流出口にマイクロポンプ15を配置して試薬を輸送する機能を付加してもよい。

【0034】また、マイクロ圧力センサー7はマイクロレギュレータ6の近傍に設置されていれば位置は問題とならず、マイクロレギュレータの下流側のみならず上流側に設けられても良好なフィードバックが可能である。

【0035】【実施例2】図2に本発明のマイクロ分注器の第2の実施例を示す。この分注器は、下方に延び、その先端に分注された液体を吐出するノズル4aを有する細いパイプ14aを具備する。このパイプ14aの上端には、分注される試薬や試料等の液体を収容した試薬ビン1aからなる収容容器が着脱可能に装着される。この試薬ビン1aは、開口を下側にしてパイプ14aと連通させることにより、中の液体が液体の重力によりパイプ14a内に徐々に流入するようにしてパイプ14aに接続されている。そして、このパイプ14aには、上方より下方に向かって第1のマイクロバルブ5a、マイクロレギュレータ6a、マイクロ圧力センサ7a、マイクロバルブセンサ10a、第2のマイクロバルブ11aが順次設けられている。また、このパイプ14aのマイクロ圧力センサ7aとマイクロバルブセンサ10aの間には分岐パイプ14bの一端が接続されている。この分岐パイプ14bには、第3のマイクロバルブ8aとマイクロポンプ9aとが順次設けられている。また、この分岐パイプ14bの他端には、空気のような気体を分岐パイプ14bを介してパイプ14aに送り、パイプ14a中を流れる試薬を気体で一定間隔に分離された一連の液体部分とする気体導入手段（図示せず）が接続されている。この気体導入手段としては、一定の流量で空気を連続的に送風する送風機構もしくは、分岐パイプ14bを一定のガス圧に維持するような圧力維持機構等が使用される。この実施例に用いられているマイクロバルブ5a、8a、11a、マイクロレギュレータ6a、マイクロ圧力センサ7a、並びにマイクロポンプ9aは第1実施例で述べたのと同様のもので良い。また、マイクロバルブセンサ10aとしては、フォトカップラを用いてパイプ14a中を流れる試薬と空気との光の透過率の違いを利用して、気体で一定間隔に分離された一連の液体部分の数をカウントする手段や、流路の両側に一对の電極を形成し伝導度の違いにより液体部分の数をカウントするものが用いられる。

【0036】以下に、第2の実施例の分注器の動作を説明する。第1のマイクロバルブ5aを開成することにより、試薬ビン1aの底部から試薬は、パイプ14a中を通り、マイクロバルブ5a並びにマイクロレギュレータ6aを介してマイクロ圧力センサ7aに達する。マイクロ圧力センサ7aでは流れる試薬の圧力が測定され、所定の圧力に対し、圧力が高い場合には流量を増加させるように、低い場合には流量を減少させるようにマイクロ

レギュレータ6aにフィードバックがかけられる。従って、マイクロレギュレータ6aを通過した試薬の流速は一定に保たれる。この一定の流速で流れているパイプの途中に空気導入用の分岐パイプ14bが接続されている。この空気導入用の分岐パイプ14bには第3のマイクロバルブ8aとマイクロポンプ9aとが配置されており、一定の流速でパイプ14a中を流れている試薬中に強制的に一定の速度で空気を送り込み、空気と試薬とが一定の間隔で分節された流れを作り出している。即ち、パイプ14a中を流れる試薬を空気1bで一定間隔に分離された一連の試薬部分2bとしている。この分節された流れをバルブセンサ10aでモニターし、通過した試薬部分2bの数をカウントし、その下流にあるマイクロバルブ11aの開閉時間を制御することにより所定の試薬量をノズル4aを介して分注することが出来る。

【0037】ここで、エアパイプ13aは試薬の落下によって試薬ビン1a内部の試薬にかかる大気圧が減少しないように空気を補給するためのパイプである。また、圧力と流速の関係はベルヌーイの定理から一定の関係にあり、従って、圧力をモニターすることにより流体の流速をモニターすることができる。

【0038】この第2の実施例の分注器においては、試薬ビン1aの底部から試薬を導出し、ビン内部に貯留されている試薬の圧力を試薬の輸送力に利用しているので輸送のためのポンプ等を省略することができるので構造の簡単になり、さらに小型化も可能になる。また、マイクロレギュレータ6aとマイクロ圧力センサ7aとによって流量を一定に保つためのフィードバック回路が形成されているため、マイクロ分注器に流入する試薬量に変動が生じても分注量を精度良く維持することが出来る。さらに、第2のバルブ11aの開閉時間の精度はこのバルブ11aの開閉の応答速度に依存し、それが分注精度に影響を及ぼすことがあるが、一定流量で流れる試薬に空気のバブルを間欠的に導入して、一連の試薬部分2bとし、この通過数をカウントして、バルブ11aの開閉を制御することにより、バルブ開閉の応答速度に依存することなく精密な分注が可能となる。

【0039】なお、マイクロレギュレータ6aは上述のように構造がバルブに酷似しており、バルブとして機能させることもできるのでマイクロバルブを除き、マイクロ圧力センサ7aとマイクロレギュレータ6aのみでマイクロ分注器の主要部を構成することも可能である。また、マイクロ圧力センサ7aはマイクロレギュレータ6aの近傍に設置されていれば位置は問題とならずマイクロレギュレータ6aの前後どちらでも良好なフィードバックが可能である。

【0040】【実施例3】図3に本発明のマイクロ分注器の第3の実施例を示す。この分注器のパイプ17は、カップ状の容器8が設けられた上端よりも下方に位置する分岐水平部17aと、この水平部の一端から下方に折

曲されこの水平部と前記上端との間に位置した液体溜め部17bと、前記水平部17aの途中から下方に分岐され先端に吐出口を備えたノズルが形成された垂直部17cとからなる。このパイプ17の水平部17aには、下流側に向かって順次、第1のマイクロバルブ10と、液体センサー11と、第1のマイクロポンプ12aとが設けられている。そして、この水平部17aの先端は開口して大気と連通している。また、前記垂直部17cには、下方に向かって順次第2のマイクロバルブ16と、第2のマイクロポンプ12bとが設けられている。そして、前記液体溜め部17bは、水平部17aの基端からU字状にパイプを折曲させて形成されている。

【0041】この第3の実施例の分注器で用いられるマイクロバルブ10、16、並びにマイクロポンプ12a、12bとしては、第1実施例で述べたものと同じものが使用され得る。また、液体センサー11としては、第2の実施例で述べたバブルセンサーをそのまま用いることが出来る。カップ状の容器8は、図に示すように円錐状または四角錐の形状で十分なので、これはシリコンの異方性エッチングまたはガラス版等にエッチングや微細な機械的加工によって比較的簡単に加工できる。前記液体溜め部17bは、水平部17aのバルブ10までの部分と組みをなして、マイクロ容量計として機能する。マイクロポンプ12a、12bとしては、特開平1-266376で述べられているようなものやバルブを複数並べてそのバルブを順次駆動してポンプとするものが利用される。

【0042】この第3の実施例の分注器の特徴は、マイクロ容量計を用いて、この容量計の容積で限定された量の液体のみを採取することにある。以下にその動作を図3に従って説明する。

【0043】最初に、第1のバルブ10を開成し、第2のバルブ16を閉成した状態で、液体をカップ8に矢印で示すように滴下する。この滴下量は、所定量以上であれば正確である必要はない。この結果、滴下された液体は、液体溜め部17bに一定量溜まると共に、過剰の液体は第1のバルブ10を通過して、水平部17aの先端から外部に排出される。この後、第1のバルブ10を閉成すると共に、第2のバルブ16を開成して、第2のポンプ12bを作動させて容量計内に貯留されていた液体をノズルを介して、矢印で示すように下方に分注する。同様に、第1のバルブ10が閉成された後に、第1のポンプ12aも作動させて、バルブ10の下流側の水平部17aの部分に溜まっている余剰の液体を外部に排出する。

【0044】次に、上記マイクロ容量計の機能をより詳細に説明する。両端が開放されたU字構造を持つパイプに液体が滴下された場合、パイプの両側の液体のレベルは液体静力学上等しくなる。図3に示すようにU字構造の一方を水平に（またはそれ以下に折り）曲げると、滞

留する液体はU字構造の両側で折り曲げた地点以下にしか留まることはできない。従って、一定量以上の液体をU字構造に滴下しても、U字構造に滞留する液体は常に一定で滞留可能な液体量以上の液体は折り曲げられた流路、即ち、水平部17aに流れ込む。この折り曲げられた流路の途中に第1のマイクロバルブ10を配置し、これを開成から閉成に切換えることにより、流れ込んだ液体を途中で遮断できるようにしている。また、この計量の間、第2のマイクロバルブ16は閉成したままであり、また垂直部17cは極めて細いので、液体が垂直部17cに流れ込むことはない。従って、液体は、ハッチングで示すように、液体溜め部17bと水平部17aの一部とにより構成された容量計内に残り、第2のマイクロバルブ16を開成し、第2のマイクロポンプ12bを動作させることにより、この計量された液体のみを分注することができる。従って、精密なマイクロ容量計を形成することができる。

【0045】前記液体センサー11は所定量以上の液体がカップ状の容器8に滴下されているかどうかを確認するためのもので、誤って所定量以下の液体が容器8に滴下された場合には、液体センサー11を液体が通過しないので、液体の存在を感知することができず、エラー信号を出力する。従って、所定量以下の液体を分注してしまうことがなく、動作の正確性を保証することが出来る。

【0046】本実施例においてマイクロ容量計を構成する液体溜め部をU字状としたが、例えば、V字形や半円環形等上記の機能を満たすものであればどのような形状でも良い。

【0047】一般的な分析においては多種の試薬を交互に用いるか、または2種以上の試薬を混合して用いる場合が多い。以下に、このような分析に適した分注器アレイを上記実施例の分注器を利用して構成した例を測定手段と組み合わせて測定ユニットとした場合を、図4を参照して説明する。

【0048】図中符号19a、19b、19cは、夫々第1ないし第3の分注器を示し、これら分注器としては、前記第1ないし第3の実施例のものが使用され得る。これら分注器19a、19b、19cの吐出口（ノズル先端）は一端に共通吐出口を有する共通パイプ24の基端側に夫々接続されている。また、夫々の分注器のパイプの吐出口近くには、マイクロバルブ21a、21b、21cを備え、空気等の気体を供給するための分岐パイプ20a、20b、20cが接続されている。これらマイクロバルブは、前記実施例で説明したのと同じもので良い。このようにして、3つの分注器からなる分注器アレイが構成されている。

【0049】前記共通パイプ24の下流側には、マイクロセンサーアレイ41とマイクロポンプ26とが設けられている。このセンサアレイ41としては、例えば、特開平3-122558で提案されているように、シリコ

ンウエハー上に形成した液流路に複数のマイクロセンサーを組み込んだものが使用される。

【0050】次に、このような構成の測定ユニットの動作を説明する。まず、第1の液体（標準液体1）を第1の分注器19aに液体入口18aを介して供給し、この分注器で分注された所定量の液体をマイクロポンプ26を作動させることにより共通パイプ24を介してセンサアレイ41に導く。そして、このセンサアレイ41で測定された第1の液体を共通吐出口を介して外部に排出させる。尚、第1の液体が共通パイプ24に供給した後、第1のマイクロバルブ21aを開成して矢印で示すように空気を共通パイプ24に供給する。続いて第2の液体（標準液体2）を第2の分注器19bに液体入口18bを介して供給し、ここで分注された液体をマイクロポンプ26により共通パイプ24を介してセンサアレイ41に導き測定を行う。そして、前記と同様に、第2の液体が共通パイプ24に供給した後に、第2のマイクロバルブ21bを開成して矢印で示すように空気を共通パイプ24に供給する。最後に、第3の液体（測定試料）を第3の分注器19cに液体入口18cを介して供給し、ここで分注された液体をマイクロポンプ26により共通パイプ24を介してセンサアレイ41に導き前記と同様にして測定を行うと共に、第3のマイクロバルブ21cを介して空気を供給する。

【0051】上記のように分注器ユニットを構成することにより、第1の液体と第2の液体との間、並びに第2の液体と第3の液体との間に夫々空気を存在させて、液体相互が混合するのを防止して複数種類の液体を分注することができる。

【0052】このような構成の測定ユニットで使用するセンサアレイ41の個々のセンサー42としては電解質（Na、K、Cl、Ca、Li測定）、血液ガス（ $\text{PO}_2$ 、 $\text{PCO}_2$ 、 $\text{pH}$ ）、酵素（グルコース、BUN）等のセンサーが用いられるが、第1の液体を標準液体1、第2の液体を標準液体2として測定しセンサーの校正を行い、最後に血液体等の測定試料を測定することにより全自動の分析が出来る。

【0053】このようにマイクロ分注器アレイとセンサアレイとを組み合わせることにより1つの分析ユニットで1度に複数の項目を測定することが出来、またオンチップ上で分析装置を構成することができるので小型化が可能となる。

【0054】なお、マイクロポンプの位置はマイクロセンサーアレイ41の上流でも良い。また、本実施例では3つの分注器でアレイを構成したが、必要に応じて、4つ以外の数の分注器でアレイを構成しても良い。

【0055】次に、実施例の分注器を複数組み合わせ分注器アレイを構成し、2種以上の試薬および試料を混合し、その後光学的な測定を行うための測定ユニットを図5を参照して説明する。

【0056】尚、この図5では、分注器アレイは、図4に示すものと実質的に同一なので省略してある。図5

(a)に示すように、基端側に図示しない分注器アレイが接続された共通パイプ24には、下流側に向かって順次第1のマイクロバルブ35、ミクスチャー部36、第2のマイクロバルブ37、光学測定部36a、並びに第1のマイクロポンプ38が設けられている。また、共通パイプ24には迂回パイプ24aが、この流入口がミクスチャー部36と第2のマイクロバルブ37との間に接続され、流出口が第1のマイクロバルブ35とミクスチャー部36との間に接続されるようにして連通されている。そしてこの迂回パイプ24aには、下流側に向かって第3のマイクロバルブ40と、第2のマイクロポンプ39とが設けられている。この迂回パイプ24aと共通パイプ24のミクスチャー部36を含む一部とで循環可能な迂回路が構成され、この迂回路の下部に温度制御装置35aと温度検出素子35bとが配置され、迂回路を流れる液体を所定の温度に維持できるようになっている。

【0057】この装置に用いられるマイクロバルブ35、37、40及びマイクロポンプ38、39は第1実施例で述べられている物と同じである。また、前記ミクスチャー部36は、共通パイプ24の径を一部大きくして形成することができる。

【0058】次に、このような構成の測定ユニットの動作を図5(a)に従って説明する。まず、第1のバルブ35と第2のバルブ37を開成し、また第3のバルブ40を開成した状態で、第1のポンプ38を動作させ、矢印で示すように、分注器アレイから順次種類の異なった液体を光学測定ユニットの迂回路の一部に導入する。そして、迂回路の両側のバルブ35、37を開成し、また第3のバルブ40を開け、ポンプ39を稼働させて、迂回路中の液体を循環させる。この循環中に、流路より大きな径を持つミクスチャー部36で、空気で分離されていた液体が混合され易くなる。この混合を一定時間持続させ、さらに迂回路全体の下部に配設された温度制御装置35a及び温度検出素子35bによりインキュベーションを行う。混合が終了した後、ポンプ39の駆動を停止し、一定時間この状態を保って混合液体を反応させる。この一定の反応時間が経過した後、この混合液体を、第1並びに第2のバルブ35、37を開成し、第3のバルブ40を開成し、また第1のポンプ38を駆動して測光部36aに導き、比色測定を行う。この測定終了後、第3のバルブ40を開成し、第1並びに第2のポンプ39、38を稼働させることにより被検液体を、共通パイプ24の先端から矢印で示すように外部に排出する。この様に構成することにより、各々分離された液体が必要に応じて混合され光学的な測定が効率よく行えるようになる。また、測定後の被検液体を全て排出する機構を備えているので引き続き次の測定を行うことができ

る。この測定ユニットでは光学測定部を迂回路の外に組み込んだが、迂回路の中に設置することも可能である。また、ミクスチャー部36と測光部36aを一つにまとめることも可能である。さらに、分注器ユニットとして図4に示す異なる液体相互を空気により分離するものを使用した、単にバルブにより順次異なる液体を供給できるような分注器アレイでも良い。

【0059】前記測光部36aとしては、例えば、図5(b)、(c)に示すような構造のものが採用され得る。図5(b)に示すものは、一側面にシリコン酸化膜72が形成されたシリコン基板71の他側面に流路を形成し、さらに異方性エッチングにより、シリコン酸化膜72を残してシリコン基板71の中央部に貫通孔を形成した後、ガラス板70をシリコン基板71の他側面に陽極接合して製作したものである。このような測光部では、液体73が図でハッチングで示すように流路と貫通孔とに満たされ、矢印74で示す光をこの液体を透過させてこの透過光の強度やスペクトルを検出することにより測定が行われる。図5(c)に示すものは、ガラス板79の両側面に流路76、76を夫々形成するとともに、これら流路76、76相互を接続する貫通孔81を形成し、さらに、このガラス板79の両側面にガラス板75、78を陽極接合により張り合わせることににより構成されている。このような測光部においては、測定用の光(矢印77で示す)を貫通孔81を透過させることにより測定が行われ、液体量が少なくても測定のための光路長を確保することが出来る。この場合、貫通孔81の表面を液体より屈折率の低い物質で被覆して、光を効率よく透過させることが望ましい。

【0060】前記迂回路全体の下部に温度制御部35a及び温度検出素子35bを配設しても良い。光学測定ユニットはガラス基板やシリコン基板上に形成されるので裏面は平坦である。従って、その平坦な部分に容易に温度制御装置35aやサーミスタのような温度検出素子35bを配設する事ができる。加温することにより反応時間の短縮、および良好な反応の再現性を得ることができる。温度制御素子としてはペルチエ素子等が用いられるが、加温のみのヒーターとしては用いる場合には既成のパネルヒータを張り合わせて用いることも可能であるが、ニクロム線などの抵抗体を直接張り合わせたり、蒸着やスパッタ等の方法でヒータを形成することも可能である。温度計としてはサーミスタを例示したが、熱電対、白金測温体なども利用できる。

【0061】次に、前記分注器アレイとマイクロセンサアレイとからなる分析ユニットと、分注器アレイと光学測定ユニットとからなる分析ユニットとを複数組み合わせ、複数の測定項目を同時に測定することの可能な分析装置を図6を参照して説明する。

【0062】この装置は、図4を参照して説明した分注器ユニットとマイクロセンサアレイ、およびこの分注器

アレイと図5を参照して説明した光学測定ユニットとを使用し、一つの基板に集積化した分析ユニットアレイとして形成することが可能である。即ち、これら測定ユニットは基本的には半導体のリソグラフィ技術やマイクロ加工技術を用いて製作されるので半導体のIC技術と同様に集積化が可能である。例えば、4インチのシリコンウエハーまたは100mm四方のガラス板上に約200個のバルブを乗せることが出来る。3個のバルブで1つのポンプを構成させるとしても第1の実施例のマイクロ分注器に換算すると60個程度、第2の実施例のマイクロ分注器で30個程度、第3の実施例のマイクロ分注器著で20個程度、図4に示すのマイクロセンサアレイで40個程度搭載することが出来る。従って、本実施例に示したように100mm四方のガラス板上に分注ユニットと測定ユニットを組み合わせた分析ユニットを4つ配置した分析ユニットアレイを十分な余裕を持って構成することができる。

【0063】図6において、第1の分析ユニット51は分注器アレイ51aと、マイクロセンサアレイ51bとからなり、第2の分析ユニット52は分注器アレイ52aと、光学測定ユニット52bとからなっている。同様に第3の分析ユニット54は分注器アレイ54aと、マイクロセンサアレイ54bとからなり、第4の分析ユニット55は分注器アレイ55aと、光学測定ユニット55bとからなっている。そして、図示するように、同じ機能を果たす分析ユニット(第1の分析ユニット51と第3の分析ユニット54、並びに第2の分析ユニット52と第4の分析ユニット55)とは縦方向に配設され、そして異なる機能を果たす分析ユニット(第1並びに第3の分析ユニット51、54と、第2並びに第4の分析ユニット52、55)とは横方向に配設され、全体として4つの分析ユニットはマトリックス状に配設されている。

【0064】前記マイクロセンサアレイ51b、54bは、例えば、イオン濃度測定の際にはイオンセンサーのアレイであり、グリコース等の検出には酵素センサーのアレイである。

【0065】1つの測定項目に対する2種の試薬のための第1並びに第2の配管ライン46、47が、第1並びに第3の分析ユニット51、54の分注器アレイ51a、54aに試薬1並びに試薬2を供給するように接続されている。同様に第3並びに第4の配管ライン49、50が第2並びに第4の分析ユニット52、55の分注器アレイ52a、55aに試薬3並びに試薬4を供給するように接続されている。一方、第1の試料注入口48からの配管48aは第1並びに第2の分注ユニット51、52に接続され、同様に、第2の試料注入口53からの配管53aは第3並びに第4の分注ユニット54、55に接続されている。この結果、試薬は縦方向に並べられた分析ユニットに共通して供給され、また試料は横

方向に並べられた分析ユニットに共通して供給される。尚、配管ライン46a及び47aは分析ユニット第1並びに第2の分析ユニット51、52および第3並びに第4の分析ユニット54、55にそれぞれ接続された廃液体ラインをまとめたものである。

【0066】以下に、上記分析装置の動作を図6を参照して説明する。測定試料1を第1の試料注入口48に、また測定試料2を第2の試料注入口53にそれぞれ滴下する。この結果、所定量の測定試料1が第1並びに第2の分析ユニット51、52内の分注器アレイ51a、52aで、測定試料2が第3並びに第4の分析ユニット54、55内の分注器アレイ54a、55aで分注されて、マイクロセンサーアレイ51b及び54b並びに光学測定ユニット52b及び55bに導入される。続いて、測定項目1に対応する試薬の第1の配管ライン46から供給された所定量の試薬1が分析ユニット51、54内の分注器アレイ51a、54aで分注されて、マイクロセンサーアレイ51b、54bに導入される。同様に、測定項目1に対応する試薬の第2の配管ライン47から供給された所定量の試薬2が分析ユニット51、54内の分注器アレイ51a、54aで分注されて、マイクロセンサーアレイ51b、54bに導入される。これらの一連の操作でセンサの校正と測定試料の測定、例えば電気化学的測定が行われ、測定項目1に対する測定が終了する。

【0067】測定項目2に対応する試薬の第3の配管ライン49から供給された所定量の試薬3が分析ユニット52、55内の分注器アレイ52a、55aで分注されて、光学測定ユニット52b、55bに導入される。同様に、測定項目2に対応する試薬の第4の配管ライン50から供給された所定量の試薬4が分析ユニット52、55内の分注器アレイ52a、55aで分注され光学測定ユニット52b、55bに導入される。光学測定ユニット52b、55b内では測定試料1並びに2と、試薬3および4が混合されインキュベーションの後比色測定が行われる。

【0068】この配管の接続では1つの試料に対し横方向の分析ユニットにより複数の測定項目が同時に測定でき、さらにその横方向に並べた一連の分析ユニットを縦方向に配置することにより、複数の試料の複数の測定項目を同時に測定することができる。この分析器においては、縦、横2つずつの4つの分析ユニットで構成した例を示したが、より多くの分析ユニットを配置した分析アレイを構成することも可能である。また、分注器アレイ

とマイクロセンサーアレイまたは光学測定ユニットの組み合わせもこの限りではなく、必要に応じいろいろな構成が可能である。

【0069】さらに、1枚の基板上に複数配置した分析アレイをさらに複数枚組み合わせる事により自動分析装置なみの処理能力を実現する事ができるようになる。図7に示すようにカード状の分析アレイを59、60、61というようにファイル状に収納し、1枚目の分析アレイにはそれぞれ試薬の配管ライン56、56a、56b、56c、試料注入口57、58、及び廃液体ライン59、60が設けられる。2枚目、3枚目の分析アレイにも同様の試薬配管ライン、試薬注入口および廃液体ラインが設けられる。この様に分析アレイを複数組み合わせることにより自動分析装置なみの処理能力が得られるようになる。また分析アレイの組み合わせを簡単に変わることができるので、測定項目を限定して測定試料の数を増やしたり、測定試料の数を限定して測定項目を増やすなど装置の仕様に合わせた設計も容易になる。

#### 【0070】

【発明の効果】本発明に係わる分注器においては、小型化が可能であり、また精度良く一定量の液体の分注を行うことができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1の実施例に係わるマイクロ分注器を概略的に示す図である。

【図2】本発明の第2の実施例に係わるマイクロ分注器を概略的に示す図である。

【図3】本発明の第3の実施例に係わるマイクロ分注器を概略的に示す図である。

【図4】本発明の実施例に係わるマイクロ分注器と測定手段とを組み合わせ構成した測定ユニットを概略的に示す図である。

【図5】測定ユニットの他の例を概略的に示す図である。

【図6】本発明の実施例に係わる分注器を複数個組み合わせ構成された分注器アレイと光学測定ユニットと、分析ユニットとからなる分析装置を示す図である。

【図7】図6に示す分析装置の構成の一例を示す斜視図である。

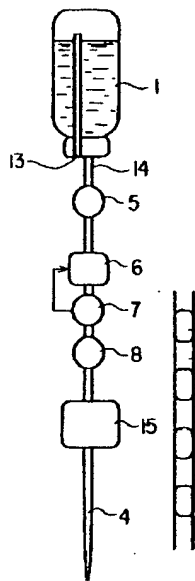
【図8】従来の分注器の一例を概略的に示す図である。

#### 【符号の説明】

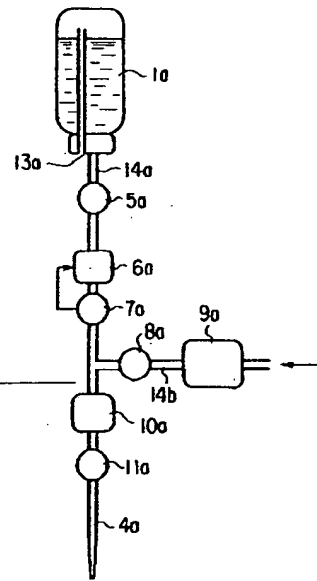
4…ノズル、5、8…マイクロバルブ、6…マイクロレギュレータ、7…マイクロ圧力センサ、14…パイプ、15…マイクロポンプ。



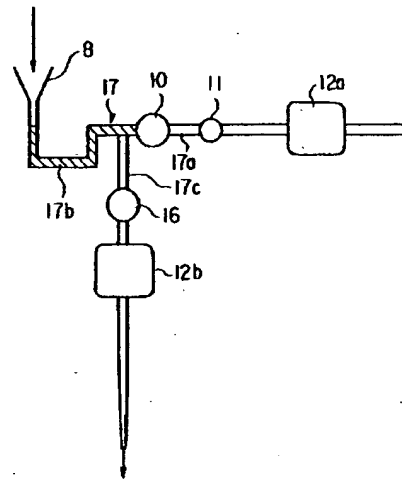
【図1】



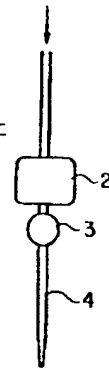
【図2】



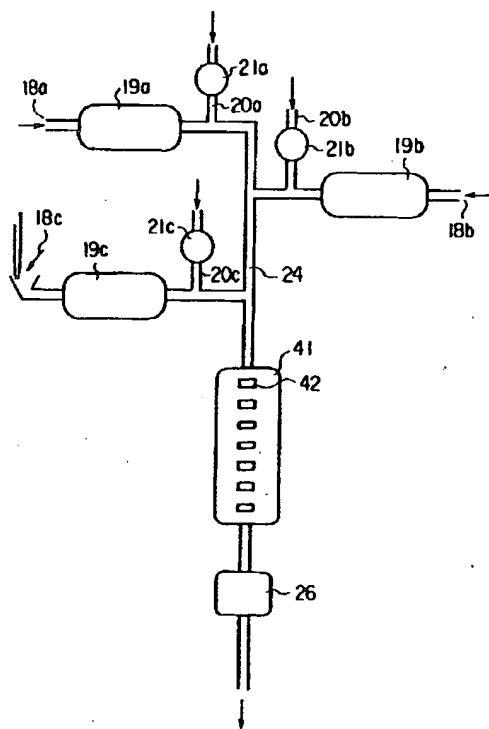
【図3】



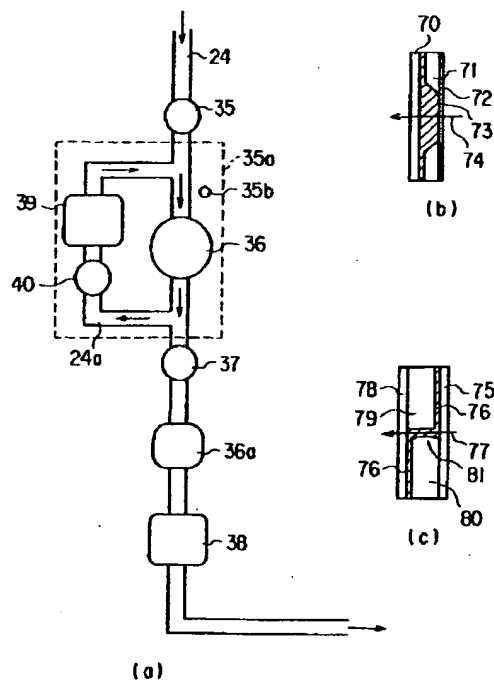
【図8】



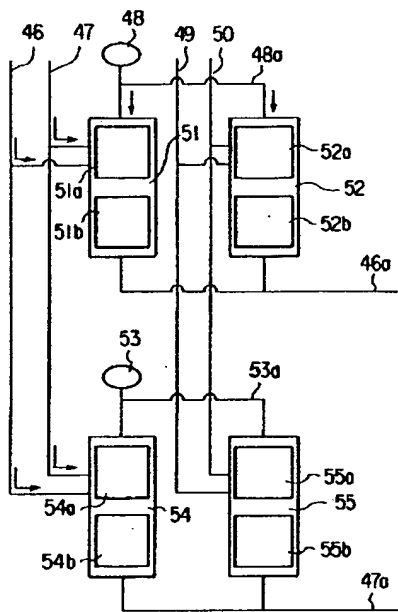
【図4】



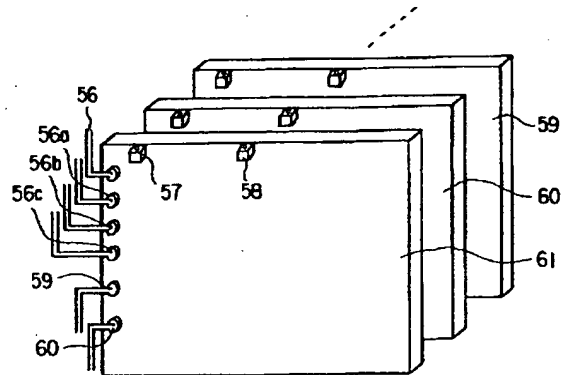
【図5】



【図6】



【図7】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**